

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE**



**UNIVERSITÉ SALAH BOUBNIDER, CONSTANTINE 03**  
**FACULTÉ DE GÉNIE DES PROCÉDÉS**  
**DÉPARTEMENT DE GÉNIE DE L'ENVIRONNEMENT**

N° d'ordre . . . . .

Série : . . . . .

**Mémoire**

**PRESENTÉ POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER**  
**EN GÉNIE DES PROCÉDÉS**  
**OPTION : GÉNIE DES PROCÉDÉS DE L'ENVIRONNEMENT**

**ETUDE COMPUTATIONNELLE DU COMPLEXE**  
**D'INCLUSION DE L'ESCLIN AVEC LA**  
**CYCLODEXTRINE NATIVE**

**Présenté par :**

**Saada khelkhal Mohamed El Mehdi**

**Sersoub Maroua**

**Benmeddour Mohamed elamine**

**Dirigé par :**

**Mme MESSIAD-YOUSFI Hanane**

**Maître de conférences « A »**

**Année universitaire**

**2023-2024**

**Session : juin**

## **Remerciements**

*Nous tenons tout d'abord à remercier le bon Dieu le tout puissant miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.*

*À nos très chères familles pour tout le soutien qu'elles nous ont apporté.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos vifs remerciements les plus reconnaissants à notre encadreur **Mme MESSIAD HANANE** pour son suivi constant et ses conseils et l'orientation dont il nous a fait part durant toute la réalisation de ce mémoire.*

*Nos sincères remerciements pour **Mlle ACHOURI Wafa** chef de département de génie d'environnement pour ses conseils et sa gentillesse.*

*Nos remerciements vont également à tous les membres de jury, pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à ce modeste travail,*

*Nous désirons aussi remercier les enseignants de la faculté de Génie des procédés de l'université Constantine 3 « Saleh Boubnider », qui nous ont fourni les outils nécessaires à la réussite dans nos études universitaires.*

## *Dédicaces*

*A mes parents,*

*Sersoub mouloud et Karima Boutaleb*

*Qu'ils trouvent ici l'hommage de ma gratitude qui, si grande qu'elle  
puise être, ne sera jamais à la hauteur de leur éloquence et leur  
dévouement. Aucune dédicace ne pourra exprimer la profondeur de  
mes sentiments.*

*Ce travail représente le fruit de votre soutien et de vos encouragements  
depuis ma tendre enfance.*

*Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie  
et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

*A mes chers frères,*

*Toufik , Iman , Amira et Nasro pour votre soutien fraternel  
exceptionnel envers moi tout au long de la réalisation de mon travail,  
j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.*

*A mes chers amis,*

*Chaïma, Hadil , Nana et Manare tous ceux qui, par un mot, m'ont  
donné la force de continuer je vous remercie.*

*Maroua*

Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Mes très chers parents*

*HACENE et THABTI WARDA*

*Qui ont toujours été là pour moi. Maman papa, vous avez cru en moi  
et m'avez apporté un soutien inestimable tout au long de mes études,  
peu importe ce que j'ai fait ou dit*

*Je ne pourrai pas vous remercier comme je le devrais.*

*Votre présence à mes côtés a toujours été ma force pour faire face à  
divers obstacles*

*Mes frères*

*Zakaria, Mouad*

*A ma sœur*

*amel*

*Et enfin j'espère que ce travail donnera satisfaction à toutes les  
personnes qui auront l'occasion de le lire.*

*Med Elamine*

## *Dédicaces*

*A mes parents,*

*Sherif et momani farida*

*À vous qui avez toujours été mes piliers, mes inspirations et mes guides, je dédie ce travail académique. Votre amour inconditionnel, votre soutien indéfectible et vos encouragements constants ont été les forces motrices derrière chaque réussite que j'ai pu atteindre. C'est grâce à votre dévouement et à votre sacrifice que je suis arrivé(e) jusqu'ici. Que ce modeste accomplissement soit une humble reconnaissance de toute votre affection et de tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous aime plus que les mots ne peuvent le dire.*

*À mes chers frères et sœurs,*

*Meriam zakaria et khadija*

*Cette réussite est aussi la vôtre. Votre soutien indéfectible a été ma source de force. Merci pour tout.*

*Et en conclusion, je souhaite que cette œuvre puisse apporter du plaisir et de la réflexion à tous ceux qui auront le privilège de la parcourir.*

*Mohamed el mehdi*

## *Sommaire*

|                             |      |
|-----------------------------|------|
| Résumé.....                 | VIII |
| LISTE DES FIGURES .....     | XI   |
| LISTE DES TABLEAUX.....     | XIII |
| LISTE DES ABREVIATIONS..... | XIV  |
| Introduction générale ..... | 1    |

### **CHAPITRE I : Modélisation moléculaire**

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| I.1. Introduction.....                                     | 3  |
| I.1.1 L'intérêt de la modélisation moléculaire.....        | 3  |
| I.2. Mécanique quantique.....                              | 4  |
| I.2.1. L'équation de Schrödinger.....                      | 5  |
| I.2.2. Les méthodes semi-empiriques.....                   | 6  |
| I.2.3. La méthode de Hartree-Fock.....                     | 7  |
| I.2.4. L'approximation de Born-Oppenheimer .....           | 8  |
| I.2.5. La méthode hybride ONIOM.....                       | 8  |
| I.2.6. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité(DFT)..... | 10 |
| I.3. Mécanique moléculaire.....                            | 11 |
| I.4. Dynamique Moléculaire.....                            | 11 |

### **CHAPITRE II :ESCULIN**

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| II.1. Introduction.....                                       | 14 |
| II.2. Définition et Origines de la Classe des Glycosides..... | 14 |
| II.3. Familles Principales de Glycosides.....                 | 14 |
| II.3.1. Les flavonoïdes.....                                  | 14 |
| II.3.2. Les cardiotoniques .....                              | 15 |
| II.3.3. Les anthocyanidines .....                             | 15 |
| II.4. Le mode d'action des glycosides.....                    | 15 |
| II.4.1Libération de l'aglycone.....                           | 15 |
| II.4.2Interactions avec les récepteurs.....                   | 15 |
| II.4.3Inhibition d'enzymes.....                               | 15 |
| II.4.4Effets prodrogues .....                                 | 15 |
| II.4.5. Propriétés physico-chimiques .....                    | 15 |
| II.5. Classification des glycosides.....                      | 15 |
| II.5.1. Classification basée sur l'aglycone .....             | 15 |

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| II.5.2. Classification basée sur la source naturelle .....            | 16 |
| II.5.3. Classification basée sur la liaison glycosidique.....         | 16 |
| II.5.4. Classification basée sur les propriétés pharmacologiques..... | 16 |
| II.6. Les applications de l'Esculin.....                              | 16 |
| II.6.1. Diagnostic microbiologique.....                               | 17 |
| II.6.2. Analyse quantitative.....                                     | 17 |
| II.6.3. Applications médicales.....                                   | 17 |
| II.6.4. Applications cosmétiques .....                                | 17 |

### **CHAPITRE III : Cyclodextrine**

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| III.1. Histoire de la Cyclodextrine.....                                                   | 18 |
| III.1.1. Origines et Découverte.....                                                       | 18 |
| III.1.2. Développements Chimiques et Applications.....                                     | 18 |
| III.1.3. Développements Récents et Perspectives Futures.....                               | 18 |
| III.2. Généralités sur les cyclodextrines.....                                             | 18 |
| III.3. Caractéristiques physico-chimiques et structurales, production.....                 | 20 |
| III.3.1. Caractéristiques Physico-Chimiques des Cyclodextrines.....                        | 20 |
| III.3.2. Caractéristiques Structurales des Cyclodextrines.....                             | 20 |
| III.3.3. Production des Cyclodextrines.....                                                | 20 |
| III.4 la toxicité des cyclodextrines.....                                                  | 21 |
| III.5. Applications des cyclodextrines.....                                                | 22 |
| III.5.1. Applications Environnementales des Cyclodextrines.....                            | 22 |
| III.5.2. Applications Pharmaceutiques des Cyclodextrines.....                              | 22 |
| III.5.3. Applications des Cyclodextrines dans l'Industrie Textile.....                     | 23 |
| III.5.4. Applications des Cyclodextrines dans l'Industrie Cosmétique.....                  | 24 |
| III.5.5. Applications de la Cyclodextrine en Chimie Analytique.....                        | 25 |
| III.5.6. Applications des Cyclodextrines dans l'Industrie Alimentaire et des Boissons..... | 25 |

### **CHAPITRE IV : Complexe d'inclusion**

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| IV.1. Introduction.....                                    | 26 |
| IV.2. Facteurs influençant le procédé d'inclusion.....     | 27 |
| IV.2.1. Taille de la cavité .....                          | 28 |
| IV.2.2. Influence du PH.....                               | 28 |
| IV.2.3. Influence de la température.....                   | 28 |
| IV.3. Forces stabilisantes les complexes d'inclusions..... | 28 |
| IV.3.1. Interactions de Van der Waals.....                 | 29 |

|                                               |    |
|-----------------------------------------------|----|
| IV.3.2. Formation des liaisons hydrogène..... | 29 |
| IV.3.3. Energie de transfert de charge.....   | 30 |

## **CHAPITRE V : Résultat et discussion**

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| V.1. Introduction.....                                                                       | 34 |
| V.2. Méthodologie d'inclusion .....                                                          | 35 |
| V.3. Analyse des résultats .....                                                             | 36 |
| V.3.1. Recherche du minimum.....                                                             | 37 |
| V.3.2. Paramètres thermodynamiques calculés du processus de complexation ESC/ $\beta$ -CD... | 39 |
| V.3.3. Résultat du calcul ONIOM2.....                                                        | 40 |
| V.3.4. Analyse NBO (Natural Bond Orbital) .....                                              | 42 |
| V.3.5. Paramètre géométriques.....                                                           | 46 |
| V.3.6. Transfert des charges de Mulliken.....                                                | 48 |
| V.3.7. Structure géométrique de la $\beta$ -CD.....                                          | 49 |
| V.3.8. Orbital moléculaire.....                                                              | 50 |
| <b>Conclusion Générale</b> .....                                                             | 56 |
| <b>Bibliographie</b> .....                                                                   | 58 |

## Résumé

Dans ce travail, nous avons étudié la complexation de molécule ESCULIN avec la  $\beta$ -cyclodextrine. Dans cette étude nous avons tenu compte seulement de la stœchiométrie 1:1.

Nous avons simulé l'inclusion de ESCULIN dans la  $\beta$ -CD en utilisant la méthode semi empirique PM6, DFT et les méthodes ONIOM2 et NBO. Les énergies de complexation et d'interaction pour les deux orientations considérées sont rapportées.

Nous avons trouvé que l'orientation A ou le glucose (cycles C) est orienté vers la face large de  $\beta$ -CD est plus stable, les calculs thermodynamique statistique à B atm et 298.15 k ont montré que dans le vide, le processus de complexation est exothermique et enthalpiquement favorable. L'énergie de complexation négative calculée suggère que les complexes d'inclusion sont stables. Les résultats des orbitales HOMO et LUMO confirment la meilleure stabilité de l'orientation A.

Enfin, l'analyse NBO a été réalisée sur des complexes optimisés à la base de la méthode ONIOM2 pour quantifier les interactions donneuses accepteuses entre ESCULIN et  $\beta$ -CD.

**Mots-clés** : complexe d'inclusion,  $\beta$ -cyclodextrine, ESCULIN, PM6, DFT, ONIOM2, NBO.

## Abstract

In this work, we studied the complexation of molecules ESCULIN with  $\beta$ -cyclodextrin. In this study we considered only the stoichiometry of 1:1.

We simulated the inclusion of ESCULIN in the  $\beta$ -CD using the semi-empirical method PM6, DFT and ONIOM2 and NBO methods. The energies of complexation and interaction for both orientations considered are reported.

We found that the orientation A of glucose (C cycles) is deeply inside the hydrophobic cavity of  $\beta$ -CD is more stable, statistical thermodynamics calculations at 1 atm and 298.15 K have shown that in a vacuum, the process complexation is exothermic and enthalpically favorable. The calculated negative complexation energy suggests that inclusion complexes are stable. HOMO and LUMO orbital investigations confirm the better stability of orientation A.

Finally, natural bond orbital (NBO) was performed on the basis of optimized complex ONIOM2 quantify the interactions between donor acceptor ESCULIN and  $\beta$ -CD.

**Keywords** : inclusion complex,  $\beta$ -cyclodextrin, ESCULIN, PM6, DFT, ONIOM2, NBO.

## ملخص

في هذا العمل، قمنا بدراسة تكوين معقدات الإدخال بين جزيء ايسكيلان مع جزيء  $\beta$ -سيكلودكسترين الحلقي ذو الارتباط 1:1.

قمنا بدراسة نظرية لعملية احتواء جزيء ايسكيلان مع جزيء  $\beta$ -سيكلودكسترين الحلقي استعملنا الطريقة الشبه التجريبية PM6 والكثافة الوظيفية DFT و ONIOM و NBO، إن طاقات التعقيد والتجاذبات لكلا الاتجاهين تم حسابها. إن كل الطرق المستعملة تبين أن الاتجاه (I) هو الأكثر تفضيلاً من الناحية الطاقوية حيث أن مجموعة الجلوكون حلقية C في جزيء ايسكيلان تكون جهة التجويف الضيق ل  $\beta$ -سيكلودكسترين الحلقي والحسابات الإحصائية القيم التارموديناميكية تمت عند الضغط الجوي ودرجة حرارة 298.15 كالفن أثبتت أن تشكيل المعقد ممكن من الناحية الطاقوية وتؤكد النتائج المدارية HOMO و LUMO استقراراً أفضل لاتجاه (I). وأخيراً NBO المطبقة على المعقد المحسوب بطريقة ONIOM2 حددت التجاذبات المعطية والاختار بين جزيء ايسكيلان مع جزيء  $\beta$ -ديكسترين الحلقي.

الكلمات المفتاحية: معقد إدماج،  $\beta$ -سيكلودكسترين، ايسكيلان، NBO، ONIOM2، DFT، PM6..

## ***LISTE DES FIGURES***

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure II.1</b>  | Mécanisme cellulaire de l'action des glycosides cardiaques<br>(TN C = troponine)                                                                                                                                                                                                                                                                              | 16 |
| <b>Figure III.1</b> | Molécule de cyclodextrine : (A) Structure chimique et (B)<br>Structure en 3D                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 20 |
| <b>Figure IV.1</b>  | Représentation schématique de divers types de complexes<br>d'inclusion de cyclodextrine                                                                                                                                                                                                                                                                       | 28 |
| <b>Figure IV.2</b>  | le processus de l'inclusion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 29 |
| <b>Figure V.1</b>   | Les structures géométriques de la $\beta$ -CD (a) et de la ESC<br>(b) optimisées par la méthode Semi-empirique                                                                                                                                                                                                                                                | 35 |
| <b>Figure V.2</b>   | Système de coordonnées utilisé pour définir<br>le processus d'inclusion de ESC à l'intérieur de la cavité<br>de $\beta$ -CD formant les deux orientations A (a) et orientation<br>B (b)                                                                                                                                                                       | 37 |
| <b>Figure V.3</b>   | Variation de l'énergie de complexation au cours de<br>processus d'inclusion du ESC dans la $\beta$ -CD à différentes<br>positions (Z) : a) l'orientation A b) l'orientation B                                                                                                                                                                                 | 38 |
| <b>Figure V.4</b>   | Structure géométriques obtenues par le calcul PM6 pou<br>les complexes d'inclusion ESC/ $\beta$ -CD (a) et (c) vue de face<br>des hydroxyles secondaires de la cavité de la $\beta$ -CD<br>correspondant respectivement aux orientations A et B, (b)<br>et (d) vue du côté de la paroi de $\beta$ -CD correspondant<br>respectivement aux orientations A et B | 40 |
| <b>Figure V.5</b>   | Structure géométriques du complexe d'inclusion ESC/ $\beta$ -<br>CD : (a) et (b) correspondent respectivement à l'orientation<br>A et B obtenue à partir des calculs (ONIOM2 B3LYP/6-<br>31G* :PM6                                                                                                                                                            | 43 |
| <b>Figure V.6</b>   | La structure de la $\beta$ -CD optimisée par la méthode PM6, (a)<br>la structure de la $\beta$ -CD avant l'inclusion de l'invitée (b et<br>c) sont des orientations A et B, respectivement après<br>l'inclusion et l'enlèvement de la structure de ESC                                                                                                        | 51 |

|                   |                                                                                                                   |    |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure V.7</b> | Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO pour $\beta$ -CD libre (c) et ESC libre (d) par la méthode PM6 | 54 |
| <b>Figure V.8</b> | Tracé d'orbitale moléculaire de l'énergie d'excitation verticale (E, ev) pour l'orientation A                     | 55 |
| <b>Figure V.9</b> | Tracé d'orbitale moléculaire de l'énergie d'excitation verticale (E, ev) pour l'orientation B                     | 56 |

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tableau V.1 :</b> Valeur énergétique des structures les plus stables des complexes (ESC et $\beta$ -CD).....                                                                                                                                            | 39 |
| <b>Tableau V.2 :</b> Paramètres thermodynamiques de complexe ESC / $\beta$ -CD selon la méthode PM6.....                                                                                                                                                   | 41 |
| <b>Tableau V.3 :</b> $E^{\text{ONIOM}}$ du complexe calculé pour les deux orientations A et B.....                                                                                                                                                         | 42 |
| <b>Tableau V.4 :</b> L'orbitale proton-accepteur, orbitale proton-donneur, énergie correspondante $E^{(2)}$ , obtenue avec le calcul ONIOM2 (BLYP/6-31G(d, p)/PM6) d'orientation A.....                                                                    | 44 |
| <b>Tableau V.5 :</b> L'orbitale proton-accepteur, orbitale proton-donneur, énergie correspondante $E^{(2)}$ , obtenue avec le calcul ONIOM2 (BLYP/6-31G(d, p)/PM6) d'orientation B.....                                                                    | 45 |
| <b>Tableau V.6 :</b> Paramètre géométriques de ESC avant et après l'inclusion dans la $\beta$ -CD, Longueurs de liaison (Å) et angles dièdre (°) calculés par la méthode PM6.....                                                                          | 48 |
| <b>Tableau V.7 :</b> Mulliken charges(e) des atomes lourds de la ESC, transfert des charges des deux orientations calculées par la méthode PM6.....                                                                                                        | 49 |
| <b>Tableau V.8 :</b> Distance (Å) entre d'oxygène dans la $\beta$ -CD avant et après l'inclusion, calculée par la méthode PM6.....                                                                                                                         | 50 |
| <b>Tableau V.9 :</b> Energie HOMO et LUMO, potentiels chimiques électroniques $\mu$ , duretés globales $\eta$ , indices d'électrophilicité globales $\omega$ , stabilité S, l'électronégativité $\chi$ des réactifs (eV) (méthode semi empirique PM6)..... | 52 |
| <b>Tableau V.10 :</b> Différences d'énergie entre les deux combinaisons possibles HOMO/LUMO des réactifs (eV) de $\beta$ -CD et ESC.....                                                                                                                   | 53 |

## LISTE DES ABREVIATIONS

|                               |                                                                           |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>AM1</b>                    | Austin Model 1.                                                           |
| <b>B3LYP</b>                  | Becke 3 Parmètre-Lee, Yang, Parr.                                         |
| <b>CD</b>                     | Cyclodextrine.                                                            |
| <b>CDs</b>                    | Cyclodextrines.                                                           |
| <b>CGTase</b>                 | Cyclodextrine Glycosyle Transférase.                                      |
| <b>CNDO</b>                   | Complete Neglect of Differential Overlap.                                 |
| <b>DFT</b>                    | Théorie de Densité Fonctionnelle.                                         |
| <b>DM</b>                     | Dynamique Moléculaire.                                                    |
| <b>HF .</b>                   | Hartree-Fock                                                              |
| <b>HOMO</b>                   | Orbitale Moléculaire la plus haute occupée.                               |
| <b>INDO</b>                   | Intermediate Neglect of Differential Overlapping.                         |
| <b>LUMO</b>                   | Orbitale Moléculaire la plus basse vacante.                               |
| <b>LP</b>                     | doublets non-liants                                                       |
| <b>MM</b>                     | Mécanique Moléculaire.                                                    |
| <b>MNDO</b>                   | Modified Neglect of Diatomic Overlap.                                     |
| <b>MINDO3</b>                 | Modified Intermediate Neglect of Differential, Overlap 3.                 |
| <b>MQ</b>                     | Méthodes Quantiques                                                       |
| <b>NBO</b>                    | Orbitales Naturelles de liaison                                           |
| <b>ONIOM</b>                  | Our own N-layered Integrated molecular Orbital and Molecular<br>Mechanics |
| <b>ESC :</b>                  | ESCULIN                                                                   |
| <b>PM3</b>                    | Parametric Methode 3.                                                     |
| <b>PM6</b>                    | : Parametric Methode 6.                                                   |
| <b>SAM1</b>                   | Semi-ab-initio Model 1.                                                   |
| <b><math>\alpha</math>-CD</b> | Alpha-Cyclodextrine.                                                      |
| <b><math>\beta</math>-CD</b>  | Beta-Cyclodextrine                                                        |
| <b><math>\gamma</math>-CD</b> | Gamma-Cyclodextrine.                                                      |
| <b><math>\Delta G</math></b>  | Enthalpie Libre.                                                          |
| <b><math>\Delta H</math></b>  | La variation de l'enthalpie.                                              |
| <b><math>\Delta S</math></b>  | La variation de l'entropie                                                |

# **Introduction Général**

### Introduction générale

La chimie théorique a connu un essor significatif depuis ses débuts modestes dans les années 1930. Son évolution a été considérablement accélérée par les progrès de la technologie informatique, notamment à partir des années 1960. Cette discipline s'est affirmée comme un domaine à part entière dans de nombreuses universités, aux côtés des branches plus traditionnelles de la chimie telles que la chimie physique, la chimie minérale et la chimie organique [1] .

Son objectif fondamental est d'appliquer les principes de la mécanique quantique ou ondulatoire aux problèmes de la chimie. Cela comprend, entre autres, le calcul des propriétés chimiques à partir des équations fondamentales de cette mécanique, ainsi que la fourniture de concepts nécessaires à la compréhension des phénomènes chimiques[2]. Ceci englobe la détermination de la géométrie et de la structure moléculaire, leur réactivité, ainsi que les changements et déformations qu'elles subissent lors des réactions chimiques [3] .

Les complexes d'inclusion formés à partir des cyclodextrines suscitent un vif intérêt en raison de leur diversité structurale et de leurs nombreuses applications. Ces composés ont capté l'attention de nombreux chimistes, qu'ils soient expérimentaux ou théoriciens[4].

Un domaine d'application spécifique pour les complexes d'inclusion de cyclodextrines concerne Les cyclodextrines (CDs) ont trouvé des applications prometteuses dans le domaine de l'environnement en raison de leurs propriétés uniques d'adsorption et d'encapsulation. Leur capacité à former des complexes d'inclusion avec une large gamme de composés organiques et inorganiques en fait des agents efficaces pour la dépollution des eaux et des sols contaminés [5].

Pour une meilleure compréhension des événements de formation des complexes d'inclusion, plusieurs approches théoriques sont utilisées, notamment la mécanique moléculaire (MM), la dynamique moléculaire (MD), ainsi que des méthodes de mécanique quantique telles que l'ab initio et la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). L'utilisation combinée de ces méthodes expérimentales et théoriques s'est avérée extrêmement puissante pour résoudre les problèmes structurels, énergétiques et dynamiques associés aux cyclodextrines et à leurs complexes[6].

## Introduction générale

Le but dans cette étude est proposé une géométrie à ces complexes d'inclusion à l'aide des méthodes quantique et de déterminer les différentes interactions intermoléculaires existantes entre la molécule hôte et la molécule invitée[7].

Différentes méthodes de calcul peuvent être utilisées pour réaliser ces simulations. Elles varient en précision et en coût de calcul. Le choix de la méthode dépend de la taille du système à étudier et des questions que l'on souhaite explorer[8].

Les logiciels Gaussian09w et GaussView 5.0 [9] sont des outils populaires pour réaliser des simulations quantiques de complexes d'inclusion. Ils permettent de calculer la structure électronique des complexes et d'étudier leurs propriétés.

Nous avons structuré ce travail en cinq chapitres, ils sont précédés d'une introduction générale.

- ✓ ***Le premier chapitre*** concerne une étude bibliographique sur les différentes méthodes de calcul applicables à l'étude des complexes d'inclusion.
- ✓ ***Le deuxième chapitre*** contient la discussion sur la molécule invitée et ses propriétés.
- ✓ ***Le troisième chapitre*** expose la définition et les propriétés de la cyclodextrine ainsi que leurs caractéristiques et domaines d'application.
- ✓ ***Le quatrième chapitre*** expose la généralité et les propriétés du complexe d'inclusion et leurs propriétés qui en découlent.
- ✓ ***Le cinquième chapitre*** est réservé aux résultats et discussion.

Nous clôturons enfin notre manuscrit par une **conclusion générale**

***Chapitre I :***  
***Modélisation Moléculaire***

## I.1. Introduction

La modélisation est une approche scientifique et technique cruciale qui consiste à représenter de manière simplifiée et accessible des processus, des phénomènes ou des systèmes complexes du monde réel. En utilisant divers modèles mathématiques, informatiques, physiques ou conceptuels, la modélisation cherche à analyser, comprendre, prédire ou simuler le comportement d'un système dans des conditions spécifiques. Cette démarche joue un rôle fondamental dans de nombreux domaines de recherche et d'application, allant des sciences naturelles à l'ingénierie en passant par l'économie, la sociologie et même les arts [10].

L'objectif principal de la modélisation consiste à simplifier la réalité en développant des modèles qui en saisissent les aspects fondamentaux. Cela permet non seulement d'approfondir la compréhension des mécanismes en jeu, mais aussi de faire des prédictions sur le comportement futur du système examiné. En outre, la modélisation peut être utile pour évaluer l'impact de différentes variables ou conditions sans avoir à expérimenter directement sur le système réel, ce qui peut s'avérer coûteux, complexe voire impossible[11].

Dans ce travail, la modélisation moléculaire a été utilisée pour l'étude computationnelle du complexe d'inclusion de l'Esculine avec cyclodextrine native.

### I.1.1 L'intérêt de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire est un domaine complexe et vaste de la science qui joue un rôle essentiel dans la compréhension des structures et du fonctionnement des molécules. L'importance principale de la modélisation moléculaire réside dans sa capacité à fournir des informations détaillées sur les systèmes moléculaires qui ne sont pas facilement accessibles par des méthodes expérimentales classiques.

Voici quelques points clés mettant en avant l'importance de la modélisation moléculaire :

- **Compréhension des structures moléculaires** : La modélisation permet de visualiser et d'étudier la structure tridimensionnelle des molécules, y compris les protéines, les acides nucléiques, et les complexes moléculaires. Cela aide à comprendre comment les molécules se lient entre elles et comment elles s'assemblent en structures plus complexes[12].
- **Simulation de dynamiques moléculaires** : À travers les simulations, il est possible d'observer comment les molécules se comportent et interagissent au fil du temps. Ces informations sont essentielles pour comprendre les processus biologiques au niveau moléculaire, comme le repliement des protéines ou les réactions enzymatiques[13].
- **Conception de médicaments** : La modélisation moléculaire est un outil précieux dans le domaine de la découverte et de la conception de médicaments. En identifiant les sites actifs des protéines cibles et en comprenant les interactions moléculaires, il est possible de concevoir des

molécules qui peuvent agir de manière sélective sur des cibles biologiques spécifiques, conduisant au développement de médicaments plus efficaces et moins toxiques[14].

- **Étude des propriétés matérielles :** Outre les applications en biologie et en pharmacie, la modélisation moléculaire est utilisée pour étudier les propriétés des matériaux, comme la conductivité, la résistance et la réactivité chimique. Cela ouvre la voie à la conception de nouveaux matériaux avec des propriétés spécifiques adaptées à des applications industrielles variées [15]
- **Réduction du temps et des coûts de recherche :** La modélisation moléculaire permet de réaliser des expériences virtuelles qui peuvent réduire considérablement le temps et les coûts associés à la recherche traditionnelle en laboratoire. En effectuant des simulations et des calculs prédictifs, les chercheurs peuvent affiner leurs hypothèses et concentrer leurs efforts expérimentaux sur les approches les plus prometteuses[16].
- **Éducation et formation :** Les outils de modélisation moléculaire sont également d'excellents supports pédagogiques pour enseigner la chimie, la biologie et la physique. Ils permettent aux étudiants de visualiser des concepts abstraits et de mieux comprendre la structure et la fonction des molécules[17].

L'objectif de la modélisation moléculaire est de prédire la structure et la réactivité des molécules ou des ensembles de molécules. Les techniques utilisées en modélisation moléculaire se classent en trois grandes catégories :

- Les méthodes quantiques (MQ).
- La mécanique moléculaire (MM).
- La dynamique moléculaire (DM).

Dans ce chapitre, nous exposons les principes théoriques des calculs de chimie quantique qui ont été employés tout au long de notre étude.

## I.2. Mécanique quantique

La physique quantique, en utilisant les principes de la physique quantique, est utilisée pour déterminer les caractéristiques d'une molécule en prenant en compte les interactions entre les électrons et les noyaux atomiques. Contrairement à l'approche de la mécanique moléculaire qui envisage les atomes comme des sphères rigides, cette discipline offre une perspective plus complexe et dynamique de la structure moléculaire[18].

Grâce à la chimie quantique, il est possible de calculer l'énergie totale d'une molécule et d'étudier comment cette énergie varie avec les changements dans la géométrie

moléculaire. Ce domaine permet également d'identifier certaines caractéristiques moléculaires importantes telles que les charges électriques, le moment dipolaire et de repérer les zones réactives des molécules. De plus, il permet de visualiser les orbitales frontières qui jouent un rôle crucial dans le contrôle de certaines réactions chimiques[19].

### I.2.1. L'équation de Schrödinger

L'équation de Schrödinger est un élément fondamental de la mécanique quantique qui décrit comment l'état quantique d'un système physique évolue dans le temps. Formulée par le physicien autrichien Erwin Schrödinger en 1926, cette équation est cruciale pour comprendre le comportement des particules au niveau quantique. Elle est à la base de ce qui permet de calculer la fonction d'onde d'un système, qui à son tour décrit la probabilité de trouver une particule dans une certaine région de l'espace à un moment donné[20].

Il existe deux formulations principales de l'équation de Schrödinger : la forme dépendante du temps et la forme indépendante du temps.

- **Équation de Schrödinger dépendante du temps** : Elle décrit comment l'état quantique d'un système évolue dans le temps. Cette forme de l'équation est utilisée pour étudier la dynamique des systèmes quantiques au fil du temps[14]. L'équation est exprimée sous la forme :

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\mathbf{r}, t) = \hat{H} \Psi(\mathbf{r}, t) \quad (I.1)$$

où  $i$  est l'unité imaginaire,  $\hbar$  est la constante réduite de Planck imaginaire,  $\Psi(\mathbf{r}, t)$  est la fonction d'onde du système,  $t$  représente le temps, et  $\hat{H}$  est l'opérateur hamiltonien du système, qui correspond à l'énergie totale.

- **Équation de Schrödinger indépendante du temps** : Cette forme est utilisée pour les systèmes dont l'état quantique ne change pas avec le temps, ce qui permet de simplifier l'équation en supprimant la dépendance temporelle[21]. L'équation est alors exprimée comme :

$$\hat{H}\psi(\mathbf{r}) = E\psi(\mathbf{r}) \quad (I.2)$$

où  $\psi(\mathbf{r})$  est la fonction d'onde spatiale du système,  $\hat{H}$  est l'opérateur hamiltonien, et  $E$  représente les niveaux d'énergie du système.

L'équation de Schrödinger, dans ses deux formes, permet de prédire avec une grande précision une multitude de phénomènes physiques et chimiques, tels que les états énergétiques des atomes et des molécules, les liaisons chimiques, les réactions chimiques, et les propriétés des matériaux. Elle est essentielle pour le développement de la technologie

quantique, incluant l'informatique quantique, la cryptographie quantique, et les capteurs quantiques[22].

### I.2.2. Les méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques en chimie quantique sont une approche intermédiaire entre les calculs ab initio, entièrement théoriques, et les modèles purement empiriques. Ces méthodes cherchent à équilibrer précision et coût computationnel en combinant des principes théoriques fondamentaux de la mécanique quantique avec des paramètres ajustés expérimentalement [23]. Voici quelques aspects clés des méthodes semi-empiriques :

- **Principe de fonctionnement** : Les méthodes semi-empiriques s'appuient sur les équations de la mécanique quantique mais simplifient le traitement des interactions électroniques. Elles utilisent des paramètres ajustés sur des données expérimentales pour compenser les approximations faites dans le modèle théorique[24].
- **Avantages** : L'avantage principal des méthodes semi-empiriques réside dans leur capacité à traiter des molécules de taille relativement grande avec une bonne balance entre précision et coût computationnel. Elles sont moins coûteuses en termes de temps et de ressources informatiques que les méthodes ab initio de haute précision, ce qui les rend utiles pour les études préliminaires ou pour des systèmes trop larges pour les calculs ab initio.
- **Limitations** : La précision des méthodes semi-empiriques dépend fortement de la qualité et de la pertinence des paramètres empiriques utilisés. Ces méthodes peuvent être moins fiables pour les systèmes ou les situations où les données expérimentales sont limitées ou absentes, ou pour lesquels les paramètres n'ont pas été bien ajustés[25].
- **Applications** : Les méthodes semi-empiriques sont fréquemment utilisées dans la recherche en chimie organique, en chimie des matériaux, et dans le domaine de la conception de médicaments pour la prédiction de structures moléculaires, de propriétés électroniques, de réactivités chimiques, et pour la simulation de réactions chimiques.
- **Exemples de méthodes** : Parmi les méthodes semi-empiriques les plus connues, on trouve AM1 (Austin Model 1), PM3 (Parametric Method 3), et MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap). Chacune de ces méthodes diffère par les spécificités de son ajustement empirique et son domaine d'application optimal.

En résumé, les méthodes semi-empiriques constituent un outil précieux dans le domaine de la chimie quantique pour l'étude de systèmes moléculaires complexes, offrant un compromis entre la précision des méthodes ab initio et la rapidité des approches empiriques.

### I.2.3. La méthode de Hartree-Fock

La méthode de Hartree-Fock est une approche fondamentale en chimie quantique pour la résolution approchée de l'équation de Schrödinger pour les systèmes multiélectroniques. Elle représente un pilier des calculs *ab initio*, qui se basent sur des principes théoriques sans recourir à des données expérimentales ajustées. La méthode de Hartree-Fock permet de décrire l'état fondamental (le plus bas niveau d'énergie) d'un système quantique en approximant la fonction d'onde collective des électrons par un produit antisymétrisé de fonctions d'onde individuelles, appelées orbitales[26]. Voici quelques points clés concernant cette méthode :

- **Approximation du champ moyen** : La méthode de Hartree-Fock repose sur l'idée du champ moyen, où chaque électron est considéré comme évoluant dans un champ électrostatique moyen généré par tous les autres électrons. Cette approximation ignore les corrélations entre les mouvements des électrons, simplifiant ainsi considérablement le problème[25].
- **Orbitales moléculaires** : La fonction d'onde collective est construite comme un déterminant de Slater, qui est une combinaison antisymétrique d'orbitales moléculaires. Cette antisymétrie garantit le respect du principe d'exclusion de Pauli, qui stipule que deux électrons ne peuvent occuper le même état quantique[26].
- **Équations de Hartree-Fock** : Le processus de minimisation de l'énergie du système conduit à un ensemble d'équations intégrales-différentielles, connues sous le nom d'équations de Hartree-Fock, qui déterminent la forme des orbitales moléculaires. Ces équations sont résolues de manière itérative, un processus souvent appelé auto-cohérence ou procédure SCF (Self-Consistent Field)[27].
- **Limitations** : Bien que la méthode de Hartree-Fock fournisse une bonne approximation de l'état fondamental des molécules, elle ne tient pas compte de la corrélation électronique, ce qui peut conduire à des erreurs significatives dans la prédiction des énergies et d'autres propriétés. Pour surmonter cette limitation, des méthodes post-Hartree-Fock, telles que la théorie de la perturbation de Møller-Plesset (MP2, MP3, etc.) ou la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), ont été développées[28].
- **Applications** : La méthode de Hartree-Fock est largement utilisée comme point de départ pour des calculs chimiques quantiques plus précis et sert de référence pour évaluer l'efficacité et la précision d'autres méthodes. Elle est applicable à une grande variété de systèmes chimiques, bien que ses limites soient reconnues pour les systèmes fortement corrélés[25].

En résumé, la méthode de Hartree-Fock est une approche essentielle en chimie quantique pour l'approximation de l'état fondamental des systèmes multiélectroniques, servant de base à des méthodes plus avancées qui visent à capturer les effets de corrélation électronique.

#### I.2.4. L'approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer repose sur la différence significative de masse entre les électrons et les noyaux atomiques. Les électrons, beaucoup plus légers, se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux. L'approximation consiste donc à traiter le mouvement électronique en considérant les noyaux comme étant fixes. Autrement dit, elle sépare la fonction d'onde totale du système en une partie électronique, qui dépend de la position des électrons (avec les noyaux fixes), et une partie nucléaire, qui décrit le mouvement des noyaux.

L'approximation offre deux avantages majeurs : elle simplifie les calculs en séparant les mouvements électroniques et nucléaires, rendant ainsi les calculs quantiques des systèmes moléculaires plus gérables, et elle permet de définir des surfaces d'énergie potentielle électronique essentielles à l'étude de la dynamique moléculaire. Toutefois, étant une approximation, elle peut nécessiter des corrections pour certains systèmes où l'interaction électronique-nucléaire est significative. Des méthodes avancées ont été développées pour adresser ces cas, allant au-delà de cette approximation[29].

#### I.2.5. La méthode hybride ONIOM

La méthode ONIOM (Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics) est une technique hybride de modélisation moléculaire qui combine les calculs de mécanique quantique (QM) et de mécanique moléculaire (MM) pour étudier des systèmes chimiques complexes. Cette approche permet de traiter différentes parties d'un système moléculaire à différents niveaux de théorie, en fonction de leur importance pour le processus étudié, offrant ainsi un compromis entre précision et coût computationnel[30]. Voici quelques aspects clés de la méthode ONIOM :

- **Fonctionnement**

- **Niveaux de précision** : Dans ONIOM, le système est divisé en plusieurs couches ou régions. La région la plus importante (généralement le site actif d'une enzyme ou la région où se déroule une réaction chimique) est traitée à l'aide de calculs de mécanique quantique de haute précision, tandis que le reste du système est décrit par des calculs de mécanique moléculaire moins coûteux.

- **Interactions entre les couches** : La méthode assure une interaction entre les différentes couches, permettant ainsi un traitement cohérent du système dans son ensemble.
- **Avantages**
  - **Équilibre entre précision et efficacité** : ONIOM permet d'obtenir des résultats précis là où c'est nécessaire, tout en réduisant le coût computationnel grâce à l'usage de la mécanique moléculaire pour les parties moins critiques du système.
  - **Flexibilité** : La méthode est adaptable à une large gamme de systèmes et de problèmes chimiques, des réactions en solution aux études d'enzymes complexes.
- **Applications**
  - **Catalyse enzymatique** : ONIOM est particulièrement utile pour étudier la catalyse enzymatique, où seul le site actif nécessite un traitement QM détaillé.
  - **Conception de médicaments** : Elle est employée pour explorer les interactions moléculaires entre un médicament potentiel et sa cible biologique.
  - **Matériaux et chimie de surface** : ONIOM peut aider à comprendre les réactions sur les surfaces des matériaux, en modélisant précisément les sites réactifs tout en tenant compte de l'environnement global du matériau.
- **Limitations**
  - **Choix des niveaux de théorie** : Le succès de la méthode dépend du choix judicieux des niveaux de théorie pour les différentes régions du système.
  - **Complexité dans la gestion des interfaces** : La précision des résultats peut être affectée par la manière dont les interactions entre les différentes couches sont traitées.

En résumé, la méthode hybride ONIOM est une technique puissante pour la modélisation de systèmes chimiques complexes, offrant un compromis efficace entre précision et coût computationnel. Elle est largement utilisée dans la recherche en chimie, biologie, et science des matériaux pour étudier des phénomènes qui seraient autrement trop coûteux ou difficiles à simuler en utilisant uniquement des calculs de mécanique quantique.

### I.2.6. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité(DFT)

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT, pour Density Functional Theory) est une méthode de calcul quantique puissante et largement utilisée pour étudier les propriétés électroniques des systèmes moléculaires et solides. Contrairement aux méthodes basées sur l'approximation de Hartree-Fock, qui traitent les électrons de manière explicite en calculant leurs interactions mutuelles, la DFT se concentre sur la densité électronique totale du système[28]. Voici les principaux aspects de la DFT :

- **Principes Fondamentaux**

- **Densité Électronique** : La DFT repose sur le théorème de Hohenberg et Kohn, qui établit que l'énergie totale d'un système électronique peut être exprimée en fonction de sa densité électronique. Ainsi, la densité électronique devient la variable principale pour décrire le système, plutôt que la fonction d'onde de chaque électron[29].
- **Fonctionnelles de la Densité** : La DFT utilise des fonctionnelles mathématiques pour exprimer l'énergie totale du système en termes de densité électronique. Ces fonctionnelles incluent des termes pour l'énergie cinétique, l'énergie potentielle électronique-nucléaire, l'énergie de répulsion électronique, ainsi que la correction d'échange-corrélation, qui décrit les effets quantiques complexes des interactions entre électrons.

- **Avantages**

- **Applicabilité** : La DFT est applicable à une large gamme de systèmes, des petites molécules aux matériaux solides, en passant par les surfaces et les interfaces.
- **Efficacité** : Elle offre un bon compromis entre la précision et le coût computationnel, rendant possible l'étude de systèmes relativement grands avec une précision raisonnable.
- **Propriétés Physiques et Chimiques** : La DFT permet de calculer diverses propriétés, telles que les énergies de liaison, les structures électroniques, les propriétés magnétiques et optiques, et bien plus encore.

- **Limitations**

- **Fonctionnelles d'Échange-Corrélation** : La précision des calculs DFT dépend fortement de la forme exacte de la fonctionnelle d'échange-corrélation utilisée, qui n'est pas connue de manière exacte et doit être approximée.

- **Systèmes Fortement Corrélés :** La DFT peut rencontrer des difficultés avec les systèmes où les corrélations électroniques sont particulièrement fortes, tels que les métaux de transition et les matériaux avec des états d'électrons fortement localisés.

- **Applications**

La DFT est utilisée dans de nombreux domaines de la recherche en physique et en chimie, notamment pour la conception de nouveaux matériaux, l'étude de réactions chimiques, la catalyse, la science des surfaces, et bien d'autres. Son large éventail d'applications en fait l'une des méthodes les plus populaires et les plus puissantes en chimie computationnelle et en physique de la matière condensée[31].

### I.3. Mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire est une méthode de modélisation moléculaire qui utilise la mécanique classique pour prédire la structure, l'énergie, et les propriétés d'assemblages moléculaires, tels que les molécules individuelles, les cristaux, les liquides, et les matériaux biologiques. Contrairement à la chimie quantique qui se concentre sur les électrons et leurs propriétés, la mécanique moléculaire traite les atomes et les molécules comme des objets distincts interagissant à travers des forces classiques.

La mécanique moléculaire utilise des champs de force, basés sur des fonctions mathématiques, pour modéliser les interactions atomiques, incluant les liaisons covalentes et les forces de van der Waals, avec une paramétrisation fondée sur des données expérimentales ou de chimie quantique. Cette méthode excelle dans la modélisation de systèmes vastes comme les protéines et les polymères grâce à son efficacité computationnelle, et trouve des applications variées de l'étude de la dynamique moléculaire à la conception de médicaments. Cependant, sa précision est limitée par la qualité des champs de force et leur transférabilité. Malgré ces limitations, la mécanique moléculaire est indispensable dans la recherche et le développement, facilitant l'exploration de la conformation moléculaire, l'interaction biomoléculaire, et la conception de matériaux nouveaux[32].

### I.4. Dynamique Moléculaire

La dynamique moléculaire est une méthode de simulation permettant d'étudier le mouvement atomique et moléculaire dans les systèmes chimiques et biologiques en appliquant les lois de la mécanique classique. Utilisant des champs de force pour modéliser les interactions, elle fournit des insights sur les processus moléculaires, le repliement des protéines, et les interactions biomoléculaires, entre autres.

Cette technique est cruciale en biologie structurale, en science des matériaux et dans la conception de médicaments, bien qu'elle soit limitée par son coût computationnel et la

précision des champs de force. Malgré ces défis, la dynamique moléculaire reste un outil essentiel pour comprendre des phénomènes complexes à l'échelle atomique[33].

***Chapitre II :***  
***ESCULIN***

### II.1. Introduction

L'esculin, également connue sous le nom de 6,7-dihydroxycoumarine-6-glucoside, est un composé chimique naturel appartenant à la famille des glycosides. On la trouve principalement dans diverses plantes, telles que le marronnier d'Inde (\**Aesculus hippocastanum*\*), ainsi que dans l'écorce de certains arbres comme le frêne européen (\**Fraxinus excelsior*\*). Sa structure chimique comprend une molécule de glucose liée à l'esculétine, un dérivé de la coumarine[34].

L'esculine est caractérisée par sa fluorescence sous la lumière ultraviolette, ce qui la rend utile dans diverses applications analytiques et diagnostiques. De plus, elle a suscité un intérêt scientifique en raison de ses potentiels effets pharmacologiques, notamment ses propriétés antimicrobiennes, antioxydantes et anti-inflammatoires.

Cette revue vise à fournir une synthèse des recherches actuelles sur l'esculin, en mettant l'accent sur ses propriétés chimiques, ses applications analytiques et ses implications pharmacologiques. En examinant de près les études publiées dans ce domaine, nous espérons éclairer davantage la compréhension de ce composé et ouvrir la voie à de nouvelles perspectives de recherche[35].

### II.2. Définition et Origines de la Classe des Glycosides

Les glycosides constituent une classe importante de composés chimiques présents dans une variété de sources naturelles, notamment les plantes, les animaux et les micro-organismes. Ils se caractérisent par la liaison covalente d'une molécule de sucre, le plus souvent le glucose, à une molécule non glucidique, appelée aglycone ou génine, par une liaison glycosidique. Cette classe de composés offre une grande diversité de structures et de fonctions biologiques, ce qui en fait un domaine d'intérêt significatif en chimie organique, en pharmacologie et en phytochimie[36].

### II.3. Familles Principales de Glycosides

Les glycosides peuvent être classés en différentes familles en fonction de la nature chimique de leur aglycone et de la manière dont ils sont biosynthétisés. Parmi les familles les plus connues de glycosides, on retrouve :

#### II.3.1. Les flavonoïdes

Ces glycosides sont largement répandus dans le règne végétal et se trouvent notamment dans les fruits, les légumes et les herbes. Les exemples incluent la quercétine-3-glucoside, la rutine et la naringine [37].

### II.3.2. Les cardiotoniques

Ces glycosides sont souvent trouvés dans les plantes de la famille des Apocynacées et sont connus pour leurs effets sur le système cardiovasculaire. La digitoxine et la digitonine sont des exemples courants de cette famille [38].

### II.3.3. Les anthocyanidines

Ces glycosides confèrent des couleurs vives aux fleurs, aux fruits et aux légumes et sont largement étudiés pour leurs propriétés antioxydantes et leurs effets sur la santé humaine. La cyanidine-3-glucoside et la pelargonidine-3-glucoside sont des exemples typiques .

Cette classification des glycosides en différentes familles reflète la diversité et la complexité de cette classe de composés chimiques, soulignant ainsi leur importance dans la recherche en sciences naturelles et médicales [39].

## II.4. Le mode d'action des glycosides

Le mode d'action des glycosides peut varier en fonction de leur structure chimique spécifique, de l'aglycone auquel le sucre est lié et des voies métaboliques dans lesquelles ils interviennent. Cependant, il existe quelques mécanismes généraux par lesquels les glycosides exercent leurs effets biologiques. Voici quelques-uns des modes d'action courants des glycosides :

### II.4.1 Libération de l'aglycone

Dans de nombreux cas, les glycosides doivent être hydrolysés par des enzymes, telles que les glycosidases, présentes dans l'organisme pour libérer leur aglycone actif. Cette libération peut se produire dans le tractus gastro-intestinal ou dans les cellules cibles après l'absorption.

### II.4.2 Interactions avec les récepteurs

Les aglycones libérés des glycosides peuvent interagir avec des récepteurs spécifiques sur les cellules cibles, déclenchant ainsi des réponses biologiques. Par exemple, certains glycosides flavonoïdes peuvent se lier à des récepteurs membranaires et influencer les voies de signalisation cellulaires [40].

### II.4.3 Inhibition d'enzymes

Certains glycosides agissent en inhibant spécifiquement les enzymes clés impliquées dans des processus biologiques importants. Par exemple, les glycosides cardiotoniques inhibent l'ATPase sodique-potassique, ce qui entraîne une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium et des effets cardiaques.

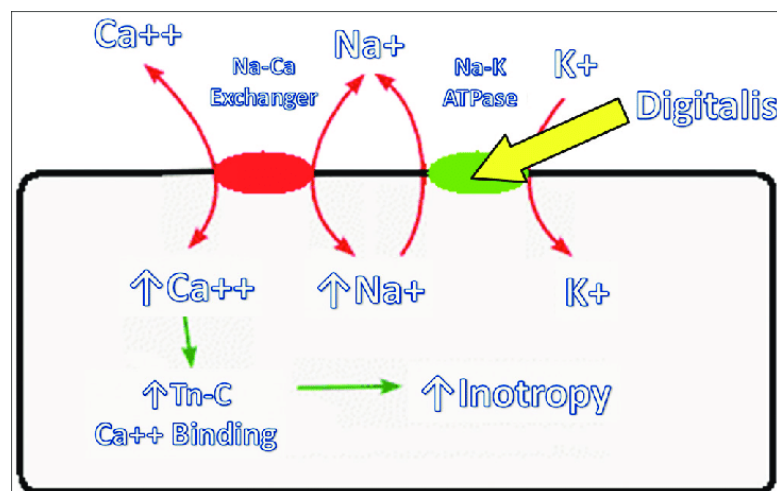
#### II.4.4 Effets prodrogues

Certains glycosides agissent comme des prodrogues, ce qui signifie qu'ils sont convertis en composés actifs dans l'organisme. Par exemple, la digoxine, un glycoside cardiotonique, est métabolisée en digoxin, qui est l'aglycone actif responsable de ses effets sur le système cardiovasculaire[41].

#### II.4.5. Propriétés physico-chimiques :

En raison de leur structure chimique, certains glycosides peuvent avoir des propriétés physico-chimiques uniques, telles que la capacité à former des complexes avec des ions métalliques ou à interagir avec des molécules hydrophobes, ce qui peut influencer leur biodisponibilité et leur distribution dans l'organisme.

En résumé, les glycosides exercent leurs effets biologiques par une variété de mécanismes, allant de l'interaction directe avec des récepteurs cellulaires à l'inhibition d'enzymes clés. Ces mécanismes dépendent de la structure chimique spécifique du glycoside et de l'aglycone auquel il est lié, ainsi que des voies métaboliques dans lesquelles ils interviennent.



**Figure II.1:** Cellular mechanism of cardiac glycoside action (TN-C = troponin) [42].

#### II.5. Classification des glycosides

Les glycosides peuvent être classés de différentes manières en fonction de divers critères, notamment leur aglycone, leur source naturelle et leur structure chimique. Voici quelques-unes des classifications courantes des glycosides[43] :

##### II.5.1. Classification basée sur l'aglycone

Les glycosides peuvent être classés en fonction de leur aglycone, c'est-à-dire la partie non glucidique de la molécule. Cette classification permet de regrouper les glycosides ayant

des aglycones similaires en familles ou en groupes. Par exemple, les glycosides flavonoïdes ont pour aglycones des flavones, des flavanones ou des flavonols [44].

### **II.5.2. Classification basée sur la source naturelle**

Les glycosides peuvent également être classés en fonction de leur source naturelle, telle que les plantes, les animaux ou les micro-organismes. Cette classification permet de comprendre la distribution des glycosides dans la nature et leur importance dans différents contextes biologiques. Par exemple, certains glycosides sont spécifiques à certaines espèces de plantes médicinales [45].

### **II.5.3. Classification basée sur la liaison glycosidique**

Les glycosides peuvent être classés en fonction du type de liaison glycosidique entre le sucre et l'aglycone. Cette classification peut inclure des glycosides O-glycosidiques, dans lesquels le sucre est lié à l'aglycone par une liaison O-glycosidique, ou des glycosides C-glycosidiques, dans lesquels la liaison se fait par un atome de carbone [46].

### **II.5.4. Classification basée sur les propriétés pharmacologiques**

Les glycosides peuvent également être classés en fonction de leurs propriétés pharmacologiques et de leurs effets biologiques. Cette classification permet de regrouper les glycosides ayant des activités similaires, telles que les glycosides cardiotoniques ou les glycosides anthocyanidiques, en fonction de leurs effets sur l'organisme [47].

## **II.6. Les applications de l'Esculine**

Esculin, en raison de ses propriétés physiques et chimiques uniques, trouve diverses applications dans différents domaines. Voici quelques-unes des applications courantes de l'esculine

### **II.6.1. Diagnostic microbiologique**

L'une des applications les plus importantes de l'esculine est son utilisation dans les milieux de culture microbiologique pour différencier les espèces bactériennes. L'esculine est souvent incorporée dans les milieux de culture, tels que le bouillon bile esculine, où elle est hydrolysée par des enzymes bactériennes telles que l'esculine hydrolase, produisant de l'esculetin. La production d'esculetin entraîne la formation d'un précipité noir caractéristique, permettant ainsi d'identifier les bactéries capables d'hydrolyser l'esculine, telles que les entérocoques [47].

### **II.6.2. Analyse quantitative**

En raison de sa fluorescence sous lumière ultraviolette, l'esculine est largement utilisée comme agent de marquage pour les analyses quantitatives. Dans les techniques de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et de chromatographie en couche mince

(TLC), l'esculine peut être utilisée comme marqueur pour détecter et quantifier d'autres composés dans des échantillons complexes, tels que les extraits végétaux ou les produits pharmaceutiques [48].

### **II.6.3. Applications médicales :**

L'esculine a également suscité un intérêt pour ses propriétés pharmacologiques potentielles. Des études préliminaires suggèrent que l'esculine pourrait avoir des effets antimicrobiens, antioxydants et anti-inflammatoires. En raison de ces propriétés, l'esculine est étudiée pour son potentiel dans le traitement de diverses affections, telles que les infections bactériennes, les maladies inflammatoires et les troubles liés au stress oxydatif [49].

### **II.6.4. Applications cosmétiques**

En raison de ses propriétés antioxydantes, l'esculine est également utilisée dans l'industrie cosmétique. Elle peut être incorporée dans des produits de soins de la peau, tels que les crèmes et les lotions, pour ses propriétés protectrices contre les dommages causés par les radicaux libres et les UV, ainsi que pour ses effets apaisants sur la peau irritée ou enflammée [50].

# ***Chapitre III :***

## ***Cyclodextrine***

### III.1. Histoire de la Cyclodextrine

La cyclodextrine, un composé chimique polyvalent, a une histoire fascinante qui remonte à sa découverte au début du 20<sup>ème</sup> siècle. Les recherches sur cette classe de composés ont évolué au fil des décennies, révélant de nombreuses applications potentielles dans divers domaines scientifiques et industriels [51].

#### III.1.1. Origines et Découverte

La cyclodextrine a été découverte pour la première fois en 1891 par le scientifique français Villiers. Cependant, sa structure cyclique n'a été pleinement caractérisée que dans les années 1930 par le chimiste allemand Schardinger [52]. Cette avancée a ouvert la voie à une compréhension plus approfondie de la cyclodextrine et à son potentiel d'application dans divers domaines.

#### III.1.2. Développements Chimiques et Applications

Au cours des décennies suivantes, des recherches approfondies ont été menées sur la cyclodextrine, explorant ses propriétés d'inclusion et ses capacités à former des complexes avec une variété de molécules invitées. Ces études ont révélé des applications prometteuses dans l'industrie pharmaceutique, où la cyclodextrine est utilisée comme agent d'encapsulation pour améliorer la solubilité et la biodisponibilité des médicaments. De plus, la cyclodextrine a trouvé des applications dans l'industrie alimentaire, les cosmétiques et même la dépollution environnementale [53].

#### III.1.3 Développements Récents et Perspectives Futures

Au 21<sup>ème</sup> siècle, la cyclodextrine continue de susciter un intérêt croissant dans la recherche scientifique et industrielle. Des travaux récents se concentrent sur la modification de la structure de la cyclodextrine pour améliorer ses performances dans diverses applications, ainsi que sur l'exploration de nouvelles utilisations potentielles dans des domaines tels que la nanotechnologie et la médecine régénérative [54]. Ces développements promettent d'ouvrir de nouvelles perspectives passionnantes pour l'avenir de la cyclodextrine.

### III.2. Généralités sur les cyclodextrines

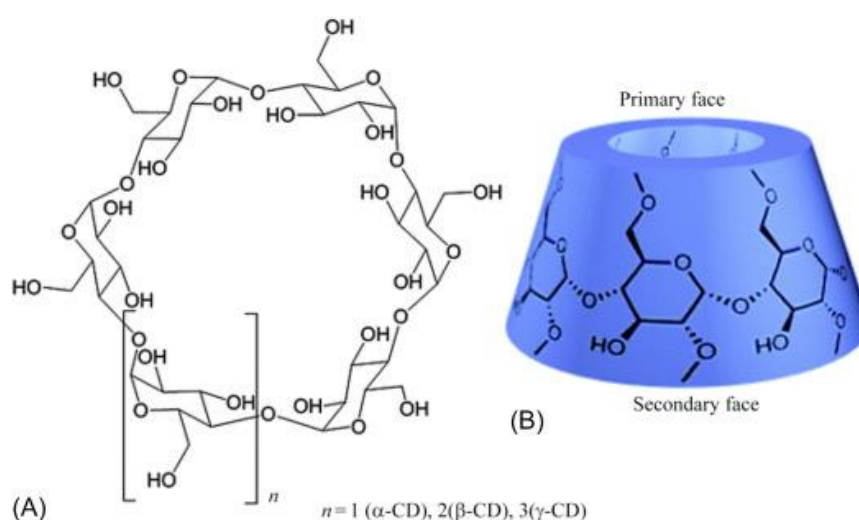
Les cyclodextrines sont des composés cycliques constitués de plusieurs unités de glucose reliées par des liaisons glucosidiques. Elles se présentent sous trois formes principales :  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , avec des cavités hydrophobes qui leur confèrent des propriétés d'encapsulation uniques. Ces molécules ont été largement étudiées pour leur capacité à former des complexes d'inclusion avec une variété de composés, notamment les médicaments, offrant ainsi des possibilités prometteuses dans le domaine de la délivrance de médicaments [55].

L'encapsulation des médicaments dans les cavités des cyclodextrines offre plusieurs avantages, notamment la protection du principe actif contre la dégradation chimique et enzymatique, ainsi que l'amélioration de sa solubilité et de sa stabilité. De plus, les complexes cyclodextrine-médicament peuvent modifier la cinétique de libération du médicament, permettant un contrôle précis de sa diffusion et de sa biodisponibilité dans l'organisme.

Les applications des cyclodextrines dans le domaine pharmaceutique sont diverses. Elles sont utilisées dans la formulation de médicaments pour améliorer leur biodisponibilité, réduire leur toxicité et optimiser leur efficacité thérapeutique. De plus, les cyclodextrines sont également utilisées comme agents de masquage de goût et d'odeur, ce qui est particulièrement utile pour les médicaments à saveur désagréable [56].

Outre leur utilisation en pharmacie, les cyclodextrines sont également utilisées dans d'autres domaines, tels que l'agroalimentaire, la cosmétique et la chimie analytique. Leur capacité à former des complexes avec une large gamme de composés en fait des outils polyvalents pour l'encapsulation et la libération contrôlée de substances actives dans diverses applications industrielles et médicales.

Cependant, malgré leurs nombreuses applications potentielles, les cyclodextrines présentent également des limitations, notamment leur coût de production élevé et leur capacité limitée à encapsuler certains composés hydrophobes. De plus, des études approfondies sont nécessaires pour évaluer leur innocuité et leur biodégradabilité afin d'assurer leur sécurité d'utilisation à long terme [57].



**Figure III.1 :** Structures des CD : (A) Structure chimique et (B) Structure en 3D[58].

### III.3. Caractéristiques physico-chimiques et structurales, production

### III.3.1. Caractéristiques Physico-Chimiques des Cyclodextrines

Les cyclodextrines (CDs) sont des composés cycliques constitués de plusieurs unités de glucose liées par des liaisons  $\alpha$ -1,4, formant une structure toroïdale. Leur cavité centrale hydrophobe et leur enveloppe externe hydrophile confèrent aux cyclodextrines des propriétés physico-chimiques uniques. La taille de la cavité hydrophobe varie en fonction du nombre d'unités de glucose, permettant l'inclusion de molécules invitées de différentes tailles et propriétés dans la cavité des cyclodextrines. Les interactions moléculaires, telles que les liaisons hydrogène et les forces de Van der Waals, sont responsables de la formation de complexes d'inclusion stables entre les cyclodextrines et les molécules invitées, modulant ainsi diverses propriétés physico-chimiques des composés inclus. De plus, la symétrie moléculaire des cyclodextrines facilite leur utilisation en tant qu'agents d'encapsulation dans diverses applications industrielles et pharmaceutiques [59].

### III.3.2. Caractéristiques Structurales des Cyclodextrines

Les cyclodextrines (CDs) sont des composés cycliques constitués de plusieurs unités de glucose reliées par des liaisons  $\alpha$ -1,4, formant une structure en forme de tonneau. Chaque cyclodextrine présente une cavité centrale hydrophobe et une enveloppe externe hydrophile, conférant à la molécule une polarité différentielle. Cette structure tridimensionnelle en forme de tonneau permet aux cyclodextrines d'interagir avec une grande variété de molécules invitées, formant des complexes d'inclusion stables. La taille de la cavité hydrophobe varie en fonction du nombre d'unités de glucose, ce qui influence la capacité d'inclusion et la sélectivité des cyclodextrines envers les molécules invitées. De plus, la symétrie moléculaire des cyclodextrines facilite leur utilisation en tant qu'agents d'encapsulation dans diverses applications industrielles et pharmaceutiques [60].

### III.3.3. Production des Cyclodextrines

La production des cyclodextrines (CDs) implique généralement deux méthodes principales : la méthode enzymatique et la méthode chimique.

La méthode enzymatique utilise des enzymes, telles que la cyclodextrine glycosyltransférase (CGTase), pour catalyser la conversion de l'amidon en cyclodextrines. Ce processus implique la réaction de transglycosylation, au cours de laquelle des liaisons glucosidiques sont formées entre les unités de glucose de l'amidon, conduisant à la formation de cyclodextrines de différentes tailles. Cette méthode est souvent préférée en raison de sa spécificité de substrat et de sa capacité à produire des cyclodextrines de haute pureté[61].

La méthode chimique, quant à elle, implique généralement la réaction de cyclisation de l'amidon en présence d'acide chlorhydrique ou d'autres agents de réaction. Ce processus conduit

à la formation de mélanges de cyclodextrines de différentes tailles, notamment  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -cyclodextrines. Cependant, cette méthode peut présenter des inconvénients en termes de pureté du produit et de rendement.

Indépendamment de la méthode utilisée, la purification des cyclodextrines produites est souvent nécessaire pour obtenir des produits finaux de haute qualité. Cela peut être réalisé par des techniques telles que la chromatographie sur colonne, l'évaporation et la cristallisation.

En résumé, la production de cyclodextrines peut être réalisée soit par des méthodes enzymatiques impliquant l'utilisation d'enzymes spécifiques, soit par des méthodes chimiques impliquant des réactions de cyclisation de l'amidon. Ces méthodes offrent différentes approches pour la production de cyclodextrines, chacune présentant ses propres avantages et inconvénients [62].

#### III.4 la toxicité des cyclodextrines

Les cyclodextrines (CDs) sont largement utilisées dans divers domaines, notamment en pharmacologie, en cosmétique et en chimie alimentaire, en raison de leurs propriétés d'inclusion et de leur capacité à former des complexes avec diverses molécules. Cependant, malgré leur utilisation répandue, des préoccupations persistent quant à leur toxicité potentielle chez l'homme [63].

Plusieurs études ont été menées pour évaluer la sécurité d'utilisation des cyclodextrines. Bien que la plupart des recherches montrent que les cyclodextrines sont généralement bien tolérées et présentent un faible niveau de toxicité, certaines études ont signalé des effets indésirables potentiels [64]. Par exemple, des études *in vitro* ont suggéré que les cyclodextrines pourraient interférer avec la fonction cellulaire et provoquer des effets cytotoxiques à des concentrations élevées. De plus, des études chez l'animal ont montré des effets indésirables sur la santé, tels que des dommages rénaux et hépatiques, associés à une exposition prolongée à des doses élevées de cyclodextrines.

La toxicité des cyclodextrines peut être attribuée à plusieurs facteurs, notamment leur capacité à former des complexes avec des composés lipophiles, qui peuvent altérer la biodisponibilité et la distribution des molécules dans l'organisme. De plus, les cyclodextrines peuvent présenter une certaine réactivité chimique, conduisant à la formation de produits de dégradation potentiellement toxiques.

Il est important de noter que la toxicité des cyclodextrines dépend également de facteurs tels que la taille, la structure et la concentration des cyclodextrines utilisées, ainsi que de la durée et de la voie d'exposition. Par conséquent, des études supplémentaires sont nécessaires

pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la toxicité des cyclodextrines et pour évaluer les risques potentiels pour la santé humaine.

### **III.5. Applications des cyclodextrines**

#### **III.5.1. Applications Environnementales des Cyclodextrines**

Les cyclodextrines (CDs) ont trouvé des applications prometteuses dans le domaine de l'environnement en raison de leurs propriétés uniques d'adsorption et d'encapsulation. Leur capacité à former des complexes d'inclusion avec une large gamme de composés organiques et inorganiques en fait des agents efficaces pour la dépollution des eaux et des sols contaminés. Par exemple, les cyclodextrines peuvent adsorber les polluants organiques tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les pesticides et les colorants, contribuant ainsi à la purification des eaux usées industrielles et des effluents agricoles [65].

En outre, les cyclodextrines peuvent être utilisées pour la réhabilitation des sites contaminés, où elles peuvent encapsuler les contaminants dans des matrices solides, réduisant ainsi leur mobilité et leur biodisponibilité dans l'environnement. Cette approche peut être particulièrement bénéfique pour la décontamination des sols et des sédiments pollués par des métaux lourds et d'autres substances toxiques, contribuant ainsi à la préservation de la qualité des écosystèmes terrestres et aquatiques [66].

Les cyclodextrines peuvent également être appliquées dans le domaine de la gestion des déchets pour la détoxification et la stabilisation des déchets dangereux. Leur capacité à encapsuler les polluants dans des matériaux solides ou à former des complexes stables avec des toxines organiques et inorganiques en fait des agents potentiels pour le traitement et la neutralisation des déchets industriels et chimiques [67].

En conclusion, les cyclodextrines offrent un potentiel significatif dans les applications environnementales, offrant des solutions innovantes pour la dépollution des eaux et des sols contaminés, la réhabilitation des sites pollués et la gestion des déchets dangereux. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour optimiser les méthodes d'utilisation des cyclodextrines dans ces contextes et pour évaluer leur efficacité à grande échelle dans des conditions environnementales réelles.

#### **III.5.2. Applications Pharmaceutiques des Cyclodextrines**

Les cyclodextrines (CDs) ont été largement utilisées dans l'industrie pharmaceutique en raison de leurs propriétés uniques qui permettent d'améliorer la solubilité, la stabilité et la biodisponibilité des médicaments. L'une des principales applications des cyclodextrines en pharmacie est leur utilisation comme agents d'inclusion pour les médicaments peu solubles dans l'eau. En formant des complexes d'inclusion avec ces médicaments, les cyclodextrines

augmentent leur solubilité aqueuse, facilitant ainsi leur absorption par l'organisme et améliorant leur efficacité thérapeutique [68].

De plus, les cyclodextrines sont également utilisées comme agents de stabilisation pour les médicaments sensibles à la dégradation chimique ou enzymatique. En encapsulant les principes actifs dans leur cavité hydrophobe, les cyclodextrines les protègent des facteurs environnementaux défavorables, tels que la lumière, l'oxygène et l'humidité, contribuant ainsi à prolonger leur durée de conservation et leur efficacité clinique [69].

Les cyclodextrines sont également employées dans la formulation de médicaments à libération contrôlée. En modulant la cinétique de libération des médicaments à partir de complexes cyclodextrine-médicament, il est possible de concevoir des formulations qui permettent une libération prolongée ou ciblée des principes actifs, améliorant ainsi leur efficacité thérapeutique et réduisant les effets secondaires indésirables [70].

Enfin, les cyclodextrines sont également utilisées dans le domaine de la diagnostique médicale, notamment en tant qu'agents de contraste pour l'imagerie médicale. En encapsulant des agents de contraste dans leurs cavités hydrophobes, les cyclodextrines permettent une meilleure visualisation des tissus et des organes lors des examens d'imagerie, facilitant ainsi le diagnostic et le suivi des pathologies [71].

En conclusion, les cyclodextrines jouent un rôle crucial dans le développement et la formulation de médicaments, offrant des solutions innovantes pour améliorer la solubilité, la stabilité et la biodisponibilité des principes actifs. Leur polyvalence et leur sécurité d'utilisation en font des excipients précieux dans l'industrie pharmaceutique, ouvrant de nouvelles perspectives pour le traitement de nombreuses maladies.

### **III.5.3. Applications des Cyclodextrines dans l'Industrie Textile**

Les cyclodextrines (CDs) ont émergé comme des agents prometteurs dans l'industrie textile en raison de leurs propriétés uniques et de leur capacité à améliorer les performances des textiles. Une application majeure des cyclodextrines dans ce domaine est leur utilisation comme agents d'encapsulation pour l'incorporation de substances actives dans les fibres textiles. Les CDs peuvent encapsuler des composés tels que des agents antimicrobiens, des agents de parfum et des agents anti-UV, offrant ainsi des fonctionnalités supplémentaires aux textiles finis[72] ;

En outre, les cyclodextrines peuvent être utilisées pour améliorer les propriétés des textiles, telles que leur résistance à l'eau et à la saleté. En modifiant la surface des fibres textiles avec des revêtements à base de cyclodextrines, il est possible de créer des textiles hydrophobes qui repoussent l'eau et les taches, facilitant ainsi leur entretien et leur nettoyage [73].

Les cyclodextrines sont également utilisées dans l'industrie textile pour la fabrication de textiles à libération contrôlée de substances actives. En incorporant des cyclodextrines chargées d'agents actifs dans les fibres textiles, il est possible de créer des textiles qui libèrent progressivement ces agents au contact de la peau, offrant ainsi des avantages thérapeutiques ou cosmétiques [74].

De plus, les cyclodextrines peuvent être utilisées dans le processus de teinture des textiles pour améliorer l'efficacité des colorants et réduire les quantités de produits chimiques nocifs utilisés. En formant des complexes d'inclusion avec les colorants, les cyclodextrines stabilisent les colorants et améliorent leur fixation sur les fibres textiles, permettant ainsi d'obtenir des couleurs plus vives et durables.[75]

#### **III.5.4. Applications des Cyclodextrines dans l'Industrie Cosmétique**

Les cyclodextrines (CDs) jouent un rôle essentiel dans l'industrie cosmétique en raison de leurs propriétés uniques qui permettent d'améliorer la stabilité, la solubilité et la biodisponibilité des principes actifs dans les formulations cosmétiques. Une application majeure des cyclodextrines dans ce domaine est leur utilisation comme agents d'encapsulation pour les ingrédients actifs utilisés dans les produits cosmétiques. Les CDs peuvent encapsuler des substances telles que les agents anti-âges, les antioxydants et les agents hydratants, offrant ainsi une protection contre la dégradation et une libération contrôlée des ingrédients actifs dans les formulations [76].

De plus, les cyclodextrines sont utilisées pour masquer les odeurs indésirables des ingrédients cosmétiques. En encapsulant les composés odorants dans leurs cavités hydrophobes, les CDs neutralisent les odeurs désagréables, améliorant ainsi la perception sensorielle des produits cosmétiques par les consommateurs [77].

Les cyclodextrines sont également utilisées dans les produits de soins capillaires pour améliorer la solubilité des ingrédients actifs et faciliter leur pénétration dans les cheveux. Par exemple, les CDs peuvent encapsuler des agents hydratants ou réparateurs, tels que les huiles essentielles ou les vitamines, favorisant ainsi la santé et la vitalité des cheveux [78].

En outre, les cyclodextrines sont employées dans les produits de protection solaire pour améliorer la stabilité et la biodisponibilité des filtres UV. En encapsulant les filtres UV dans leurs cavités hydrophobes, les CDs protègent ces ingrédients contre la dégradation due à la lumière et à d'autres facteurs environnementaux, assurant ainsi une protection efficace contre les rayons UV nocifs [79].

### III.5.5. Applications de la Cyclodextrine en Chimie Analytique

Les cyclodextrines (CDs) ont des applications significatives en chimie analytique en raison de leur capacité à former des complexes d'inclusion avec une large gamme de composés organiques et inorganiques. Ces complexes peuvent être utilisés dans diverses techniques analytiques pour la séparation, l'identification et la quantification précise des composés cibles. Une application majeure des cyclodextrines en chimie analytique est dans le domaine de la chromatographie. Les colonnes chromatographiques contenant des phases stationnaires à base de cyclodextrines permettent la séparation efficace des composés en fonction de leur affinité pour les cavités des cyclodextrines. Cette approche est largement utilisée pour l'analyse des mélanges complexes, tels que les extraits naturels ou les échantillons biologiques[80].

Les cyclodextrines sont également employées dans la chromatographie en phase liquide (HPLC) pour la séparation des composés chiraux. Les colonnes chromatographiques chirales à base de cyclodextrines permettent la séparation des énantiomères, fournissant ainsi des informations précieuses sur la stéréochimie des molécules et leur activité biologique [81]. En outre, les cyclodextrines sont utilisées dans la spectrométrie de masse pour améliorer la détection et la séparation des composés. Les complexes cyclodextrine-analyte peuvent être ionisés de manière sélective, améliorant ainsi la sensibilité et la sélectivité de la spectrométrie de masse pour l'analyse des mélanges complexes [82].

Enfin, les cyclodextrines sont également utilisées dans la spectroscopie pour la détermination des constantes de formation des complexes d'inclusion. Les spectres de RMN et de spectroscopie UV-vis des complexes cyclodextrine-analyte permettent de caractériser la nature et la stabilité des complexes formés, fournissant ainsi des informations sur les interactions moléculaires impliquées [83].

En conclusion, les cyclodextrines sont des outils précieux en chimie analytique, offrant des solutions innovantes pour la séparation, l'identification et la quantification des composés dans divers échantillons. Leur polyvalence et leur compatibilité avec différentes techniques analytiques en font des agents indispensables pour les chercheurs et les analystes en chimie.

### III.5.6. Applications des Cyclodextrines dans l'Industrie Alimentaire et des Boissons

Les cyclodextrines (CDs) sont largement utilisées dans l'industrie alimentaire et des boissons pour leurs propriétés uniques d'encapsulation et d'inclusion, qui permettent d'améliorer la stabilité, la solubilité et la biodisponibilité des composés actifs. Une application majeure des cyclodextrines dans ce domaine est leur utilisation comme agents d'encapsulation pour les arômes et les colorants alimentaires. En encapsulant ces composés volatils dans leurs cavités hydrophobes, les CDs protègent les arômes et les colorants contre la dégradation due à la

lumière, à l'oxygène et à d'autres facteurs environnementaux, assurant ainsi une saveur et une couleur constantes des produits alimentaires [84].

De plus, les cyclodextrines sont utilisées comme agents de masquage des goûts et des odeurs indésirables dans les aliments et les boissons. En encapsulant les composés responsables des goûts ou des odeurs désagréables, les CDs neutralisent ces caractéristiques indésirables, améliorant ainsi la perception sensorielle des produits alimentaires par les consommateurs [85]. Les cyclodextrines sont également employées dans l'industrie des boissons pour améliorer la solubilité des ingrédients actifs, tels que les édulcorants ou les additifs fonctionnels. En formant des complexes cyclodextrine-ingrédient, il est possible d'obtenir des formulations plus stables et homogènes, garantissant ainsi une distribution uniforme des composés actifs dans les boissons finies [86].

En outre, les cyclodextrines sont utilisées dans l'industrie alimentaire pour améliorer la stabilité des vitamines, des antioxydants et d'autres additifs alimentaires sensibles à la dégradation. En encapsulant ces composés dans des complexes cyclodextrine-antioxydant, il est possible de prolonger leur durée de conservation et de maintenir leur efficacité dans les formulations alimentaires [87].

En conclusion, les cyclodextrines offrent une multitude d'applications dans l'industrie alimentaire et des boissons, contribuant à l'amélioration de la qualité, de la stabilité et de la sécurité des produits alimentaires. Leur utilisation ouvre de nouvelles perspectives pour le développement de formulations innovantes répondant aux exigences des consommateurs en matière de goût, d'odeur et de nutrition.

***Chapitre IV :***  
***Complexe d'inclusion***

### IV.1. Introduction :

La capacité des CD à former des complexes d'inclusion, ou des complexes invité-hôte, avec une très large gamme de molécules solides, liquides et gazeuses est leur caractéristique la plus importante, comme mentionné dans le chapitre II .

Les cyclodextrines sont des molécules cage qui ont la capacité d'accepter de manière réversible et interne un large éventail de substrats dans leur espace. Ces substrats peuvent aller des réactifs polaires comme les acides ou les amines aux hydrocarbures aliphatiques et aromatiques lorsqu'ils passent par les halogénures et les ions. Une molécule CD : une molécule invitée (médicament) est le type 1 : 1 de complexe d'inclusion que l'on retrouve le plus fréquemment. Le degré d'inclusion peut varier en fonction de la taille de l'invité et de l'hôte[88].

En fait, si une molécule est trop grosse pour tenir complètement à l'intérieur de la cavité, une autre molécule de cyclodextrine peut encapsuler l'extrémité libre de la molécule. Finalement, nous constatons qu'un complexe 1:2 se forme. De plus, des complexes de type 2 :2, 3 :1 et 3 :2 sont visibles. Il est également possible qu'il s'agisse d'une seule molécule de cyclodextrine qui forme des complexes 1:2 ou 1:3 en interagissant avec d'autres molécules .

Si la molécule invitée est grosse et interagit avec de nombreuses molécules de cyclodextrine, un complexe 1:2 ou 1:3 se forme. En revanche, un rapport de 2:1 est produit lorsque la cavité de la cyclodextrine est suffisamment grande pour contenir deux molécules. Par conséquent, la molécule invitée et la taille de la cavité sont importantes. Un rôle important dans le processus de complexation .

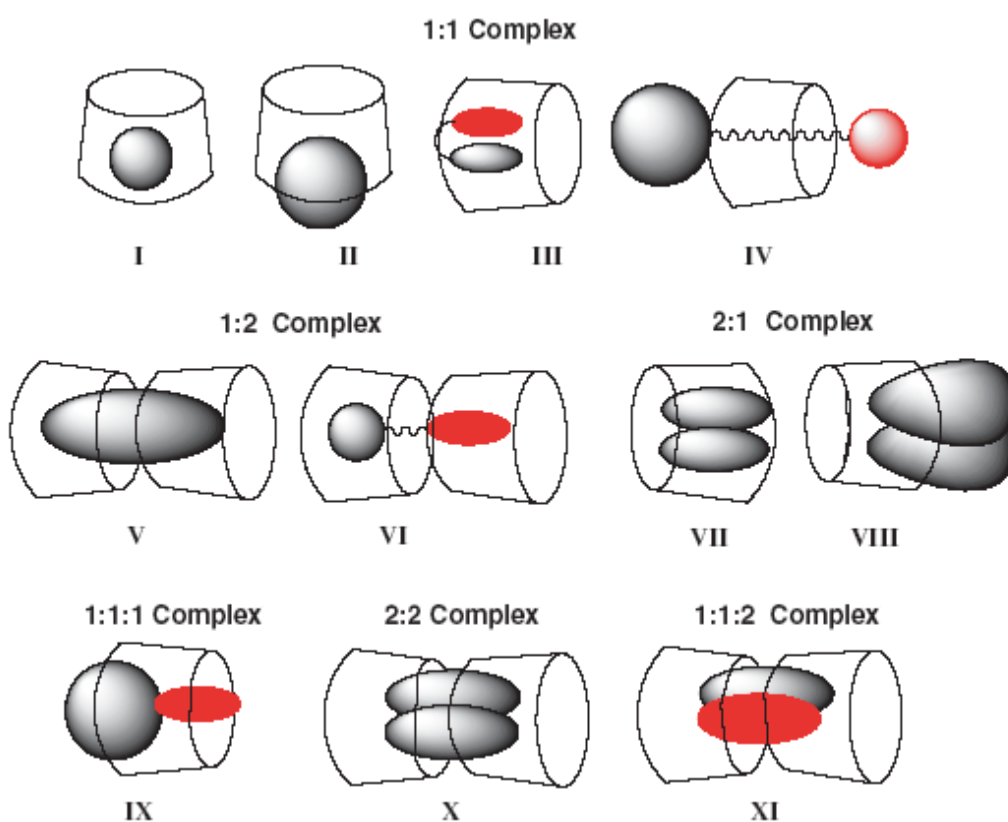
Au-delà de la taille, les éléments qui affectent le développement complexe de l'inclusion comprennent l'encombrement stérique, la charge et la polarité de la molécule invitée. La stabilité du complexe formé est directement corrélée au caractère hydrophobe de la molécule ou de parties spécifiques de celle-ci. Pendant la complexation, aucune nouvelle liaison covalente n'est créée ou rompue. Les types d'interactions qui peuvent être utilisés sont les interactions coulombiennes, dipolaires, de Van der Waals, solvatophobes et hydrogène de type liaison, entre autres.

On parle de complexe d'inclusion lorsque l'invité est à l'intérieur de la cavité. En revanche, on parle de complexe associatif lorsque l'invité et l'hôte communiquent en dehors de la cavité [89].

Il est possible de réaliser une complexation à la fois à l'état solide et en solution. Pour éviter d'éventuels problèmes d'insolubilité ou d'aggrégation, le solvant utilisé dans

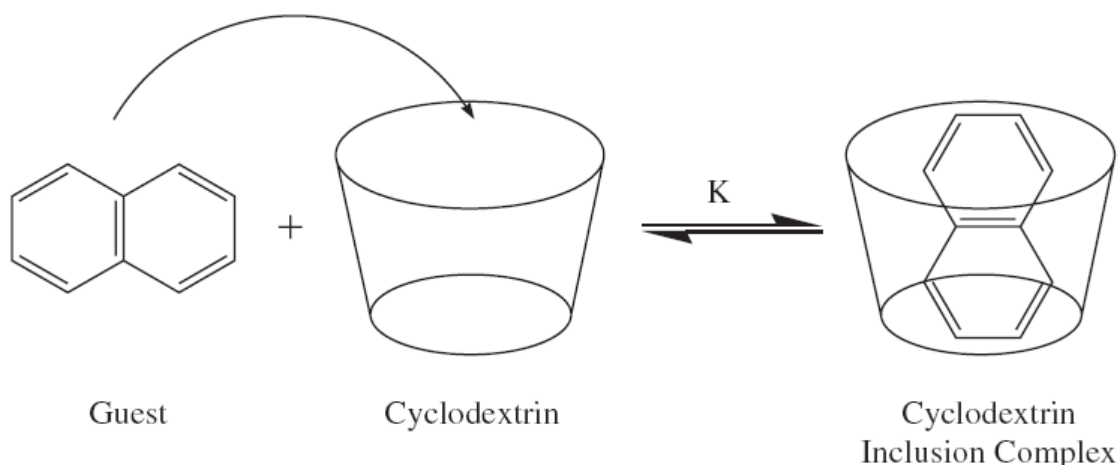
une expérience en solution doit être adapté et compatible avec l'extérieur de la cavité. Les cyclodextrines ne forment des inclusions que dans les environnements polaires en raison de leur hydrophobie interne et de leur hydrophilie extérieure ; ils sont plus efficaces dans l'eau [90].

Les cyclodextrines sont fréquemment utilisées pour fabriquer des solutions médicamenteuses aqueuses sans avoir besoin de lipides, de tensioactifs ou de cosolvants chimiques. De plus, la synthèse du complexe d'inclusion renforce la stabilité *in vivo* du client contre l'oxydation, l'hydrolyse, la dégradation et la déshydratation, augmentant ainsi sa disponibilité biologique .



**Figure IV .1** Représentation schématique de divers types de complexes d'inclusion de cyclodextrine [91].

Comme le démontre la figure II.2, l'inclusion hôte-invité dans la solution est un mécanisme d'équilibre dans lequel une molécule (l'invité) peut entrer et sortir dynamiquement de la cavité hôte (le CD).



**Figure IV.2:** le processus de l'inclusion [92]

La constante d'équilibre de la complexation  $K$  est définie, dans le cas le plus simple, comme suit :

$$K = \frac{[CD:I]}{[CD][I]} \quad (IV.1)$$

La valeur de  $K$  est évidemment liée à la stabilité du complexe, et l'énergie de Gibbs  $\Delta G$  pour le processus d'inclusion est liée à  $K$  par l'équation :

$$\Delta G = -RT \ln K \quad (IV.2)$$

Les attractions de Van der Waals, les attractions électrostatiques, les liaisons hydrogène entre l'hôte et l'invité, ainsi que d'autres facteurs tels que la libération de molécules de solvant dans la cavité, la libération de contraintes conformationnelles et l'effet hydrophobe, peuvent tous contribuer à cette valeur ( $\Delta G$ ) pour le processus d'inclusion.[93]

## IV.2. Facteurs influençant le procédé d'inclusion

### IV.2.1. Taille de la cavité

La stabilité, la nature et la création de complexes CD peut toutes être influencées par le type de CD. La taille de la cavité CD doit être appropriée pour contenir les molécules médicamenteuses de cette taille spécifique afin que la complexation se produise. Les cavités et la solubilité des trois types de CD varient. De nombreux médicaments ne peuvent pas tenir dans la taille limitée de la cavité de l' $\alpha$ -CD, et le  $\gamma$ -CD est relativement cher

### IV.2.2. Influence du PH

En fonction de leur constante d'acidité ( $pK_a$ ), le pH des solutions affecte clairement le caractère ionisable (neutre ou ionisé) des molécules. L'état ionique de la molécule invitée, sa constante de dissociation et le pH de la solution environnante

affectent tous l'intensité de contact au CD pour les électrolytes faibles. Par rapport aux molécules non ionisées ou neutres, l'état ionisé de la plupart des molécules est invité à un moindre contact avec le CD, surtout si le CD est neutre.

#### IV.2.3. Influence de la température

Va sans dire que les variations de température peuvent avoir un impact sur la complexité du processus. D'une manière générale, à mesure que la température augmente, la stabilité des complexes entraînés dépend de constantes apparentes. Cet effet peut être attribué à une diminution potentielle des forces d'interaction internes.[94]

#### IV.3. Forces stabilisantes les complexes d'inclusions

Les interactions à l'œuvre lorsque les cyclodextrines forment des complexes ont été expliquées par un certain nombre de contributions énergétiques.

##### IV.3.1. Interactions de Van der Waals

Entre les molécules et les atomes neutres, il existe une faible force électromagnétique résiduelle connue sous le nom d'interaction de Van der Waals. Il s'agit d'un mélange de trois forces distinctes provoquées par des facteurs distincts :

- Les forces électrostatiques entre deux molécules polaires créent des forces de Keesom, qui sont des effets d'attraction ou d'orientation entre les dipôles.
- Forces de Debye (effets d'induction) : résultat de l'interaction mutuelle d'un dipôle permanent avec un dipôle qu'il induit sur un groupe moléculaire polarisable voisin.
- Forces de London (effets de dispersion) : Les forces de dispersion de London sont les plus importantes car elles se produisent entre molécules polaires et non polaires tout en étant extrêmement faibles.

Les forces de dispersion de Londres seules ou la combinaison des forces d'induction de Debye et des forces de dispersion de London sont appelées forces de Vander Waals dans la chimie des cyclodextrines

##### IV.3.2. Formation des liaisons hydrogène

Les composés polaires contenant des atomes d'hydrogène présentent parfois des interactions plus fortes que les forces de Van der Waals.[95]

Bien qu'il n'en possède qu'un, l'atome d'hydrogène « relie » deux atomes ou plus. Électron. De ce fait, cette liaison hydrogène n'est pas comme les autres liaisons. Sauf avec des atomes extrêmement électronégatifs, cela n'apparaît pas. Un atome d'hydrogène lié de manière covalente à un atome A hautement électronégatif (F, O, N)

et à un atome B très électronégatif portant un liant non doublet peuvent former une liaison hydrogène. La liaison hydrogène a une longueur d'environ 200 pm

#### IV.3.3. Energie de transfert de charge

Une infime quantité d'électrons se déplace d'une molécule à l'autre lors du contact entre deux molécules. Par exemple, la molécule d'eau acceptant les protons a transféré environ 0,05" à la molécule d'eau donneuse de protons dans l'équilibre géométrique d'un dimère linéaire de molécules d'eau, HO-H.OH<sub>2</sub>. L'énergie de transfert de charge est l'énergie attractive liée à ce transfert de charge

Une inclusion efficace est le résultat de plusieurs de ces interactions se produisant en même temps. notamment, avec la combinaison de plusieurs contacts faibles provoquant le phénomène de reconnaissance moléculaire. Parce que seules des forces telles que les liaisons hydrogène et les interactions de Van der Waals sont impliquées dans ce phénomène d'inclusion-complexation, la molécule invitée est capable d'ouvrir de nombreuses utilisations.

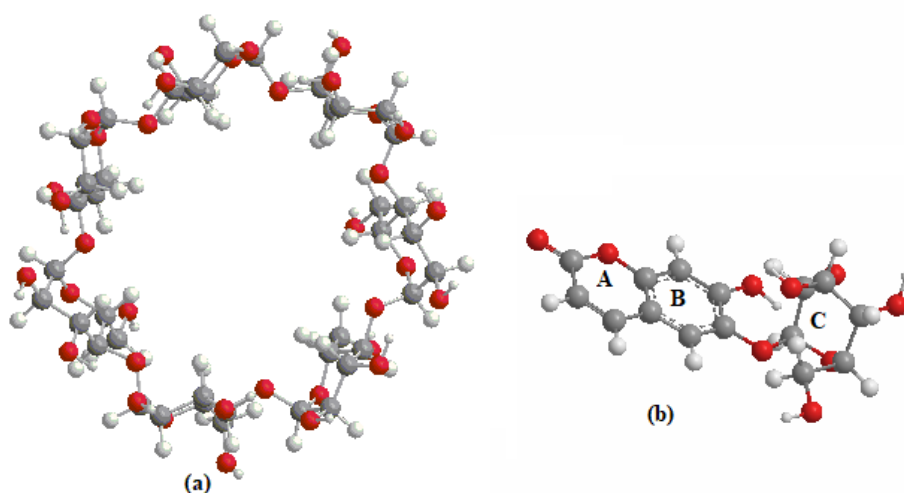
***Chapitre V :***  
***Résultat et Discussion***

### V.1. Introduction

Notre travail consiste à étudier les complexes d'inclusion de stœchiométrie «hôte-invité » = 1 :1 dans le vide par les méthodes semi-empirique PM6, et les méthodes ONIOM2, NBO, et DFT (la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité) pour suggérer une structure définitive des complexes d'inclusions formés et expliquer clairement l'origine et la nature des interactions intermoléculaires impliquées dans la formation de ces derniers.

Les complexes étudiés sont formés à partir d'une molécule de  $\beta$ -CD (hôte) et une molécule de L'Esculin (invité).

Les structures de départ des deux molécules impliquées dans cette étude sont représentées sur la **Figure V.1**.



**Figure V.1** : les structures géométriques de la  $\beta$ -CD (a) et de la ESC (b) optimisées par la méthode Semi-empirique PM6.

### V.2. Méthodologie d'inclusion

La structure initiale de la  $\beta$ -CD (**Figure V.2**) est extraite de la base donnée du logiciel Chem Office 3D Ultra (version 18, Cambridge Software) à partir de la structure cristalline et entièrement optimisée par la méthode semi empirique PM6, tandis que la structure initiale de la ESC a été obtenue en utilisant l'interface graphique du même logiciel. Et ensuite optimisée avec la méthode semi empirique PM6.

Tous les calculs ont été effectués avec le logiciel Gaussien 09 W.

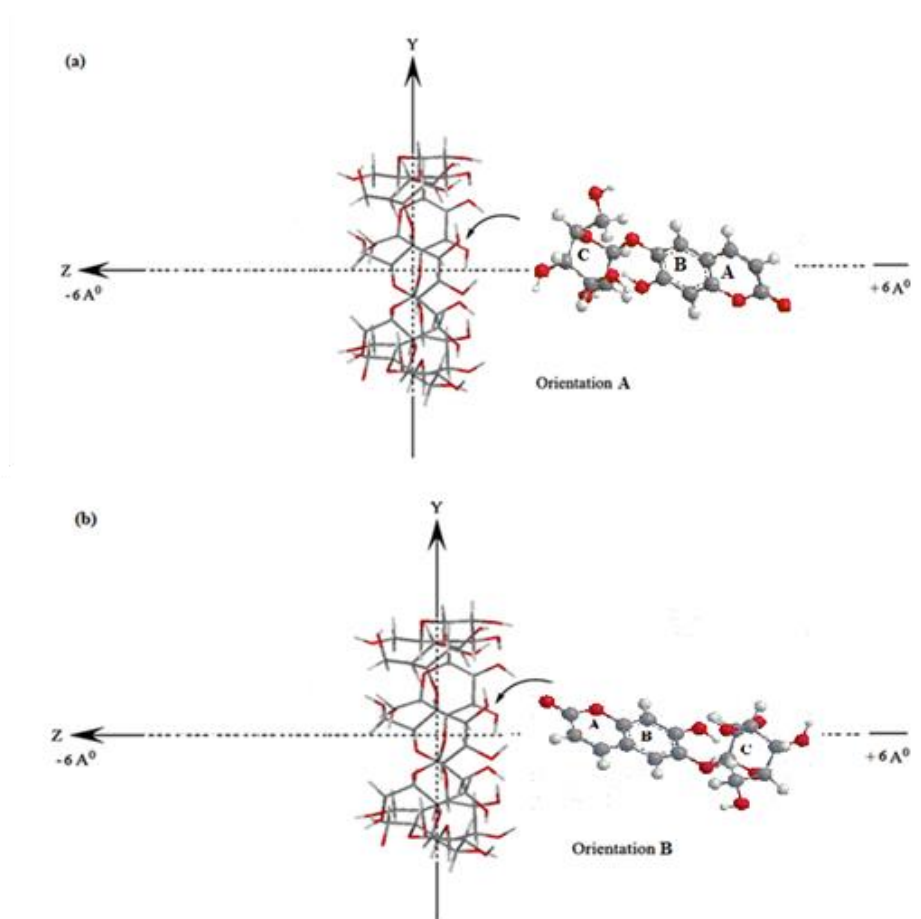
Le processus d'inclusion adapté dans ce travail a été décrit par Liu et collaborateurs [81] dont lequel les oxygènes glycosidiques de la molécule hôte ( $\beta$ -CD) sont placés dans le plan XY, leur centre est défini comme l'origine des coordonnées du système total.

Les groupements hydroxyles 2-OH et 3-OH des unités glycosidiques sont placés dans l'espace Z.

-**Un atome de référence** a été choisie pour servir comme une référence de déplacement l'oxygène 13 entre le cycle B et le cycle C. (voir la **Figure V.2**). La molécule de la  $\beta$ -Cyclodextrine a été maintenue dans une position fixe tandis que la molécule invitée a été avancée vers la cavité hydrophobe de cyclodextrine par pas d'approche de 1 Å le long de l'axe Z pour un intervalle allant de (-6, +6) Å.

Deux orientations possibles de la molécule ESC ont été prise en compte pour chaque complexe (**FigureV.2**) orientations pour s'introduire dans la cavité du  $\beta$ -CD, nous envisageons les deux modes d'inclusion suivants :

- Le glucose (cycles **C**) orienté vers le centre de la cavité CD, à savoir l'**Orientation (A)**.
- Les deux **Noyaux coumarines Esculetine** (cycles **A et B**) orienté vers le centre de la cavité CD, nommé **Orientation (B)**.



**Figure V.2 :** Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion de ESC à l'intérieur de la cavité de  $\beta$ -CD formant les deux Orientations (A) (a) et Orientation (B) (b).

### V.3. Analyse des résultats

Pour quantifier les interactions entre la molécule hôte et invité, les variations des énergies de complexation ( $E_{\text{complexation}}$ ) sont calculées selon l'équation (V.1) [82] :

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}}^{\text{opt}} - (E_{\beta\text{-CD isolée}}^{\text{opt}} + E_{\text{invité isolée}}^{\text{opt}}) \dots \dots \dots (V.1)$$

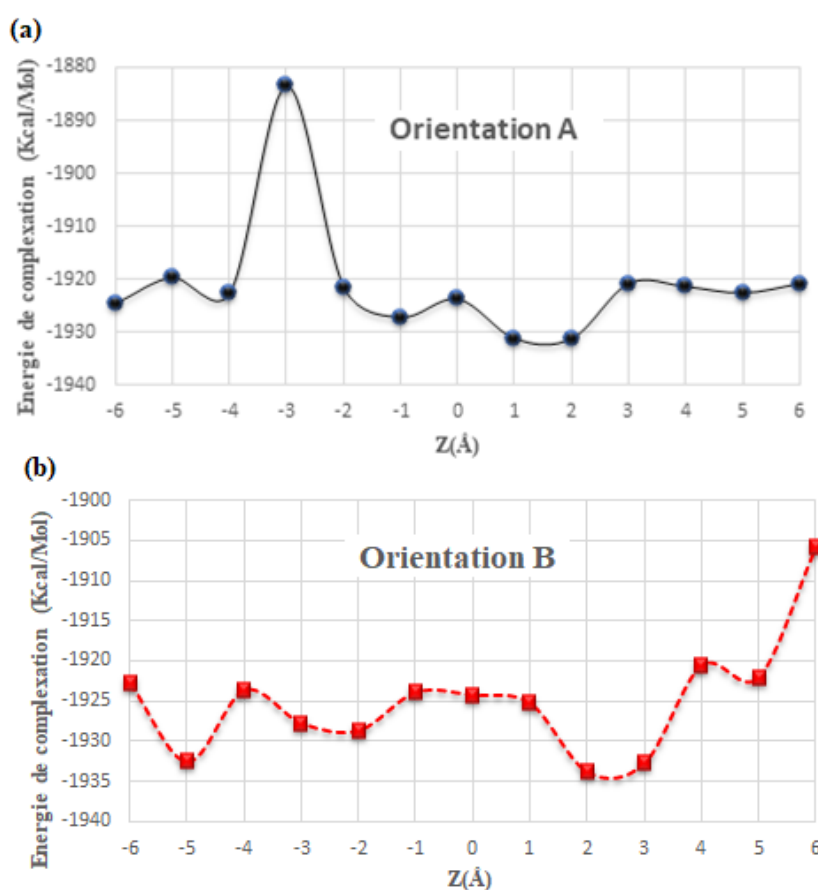
$E_{\text{complexe}}^{\text{opt}}$  : L'énergie du complexe optimisé.

$E_{\beta\text{-CD isolée}}^{\text{opt}}$  : L'énergie de la  $\beta$ -CD optimisé avant la complexation.

$E_{\text{invité isolée}}^{\text{opt}}$  : L'énergie de la molécule invitée (ESC) optimisé avant la complexation.

#### V.3.1. Recherche du minimum

La recherche du minimum global a été réalisée par la méthode semi empirique PM6 car un grand nombre d'étude théorique sur les complexes d'inclusions ont été réalisés avec cette approche qui s'est avérée adéquate pour le traitement des macromolécules.



**Figure V. 3 :** Variation de l'énergie de complexation au cours de processus d'inclusion du ESC dans la  $\beta$ -CD à différentes positions (Z) : **a)** l'Orientation A, **b)** l'Orientation B.

La représentation graphique des structures optimisées pendant le processus d'inclusion du complexe de ESC/ $\beta$ -CD produit deux courbes, illustrées dans la **Figure (V.3)**. D'après ces deux courbes nous avons remarqué que toutes les énergies de complexation sont négatives, cela montre que les complexes d'inclusion formés sont **thermodynamiquement stables**.

Pour l'orientation **(A)** le minimum est localisé au point  $Z = 2 \text{ \AA}$ , position pour laquelle la molécule ESC est totalement encapsulée dans la cavité de la  $\beta$ -CD ( $E = -1931.25 \text{ Kcal/mol}$ ). Et pour l'orientation **(B)** le minimum est localisé à la distance  $Z = 2 \text{ \AA}$ , l'énergie de complexation est de ( $E = -1933.84 \text{ Kcal/mol}$ ).

**Tableau V.1** : Valeur énergétique caractéristique des structures les plus stables des complexes (ESC et  $\beta$ -CD).

|                                                                               | ESC     | $\beta$ -CD | Orientation A | Orientation B | $\Delta E^a$ |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------|---------------|---------------|--------------|
| <b>E(Kcal/mol)</b>                                                            | -342.52 | -1564.44    | -1931.37      | -1928.44      | -2.93        |
| <b><math>\Delta E</math> (Kcal/mol)</b>                                       | -       | -           | -1911.54      | -1908.61      | -2.93        |
| <b><math>\mu</math> (D)</b>                                                   | 6.56    | 3.15        | 5.39          | 6.93          | -            |
| <b>HOMO (eV)</b>                                                              | -9.44   | -10.38      | -9.53         | -9.78         | -            |
| <b>LUMO (eV)</b>                                                              | -1.36   | -0.23       | -1.63         | -1.66         | -            |
| <b><math>\Delta E</math> (<math>E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}</math>)</b> | -8.08   | -10.15      | -7.9          | -8.12         | -            |

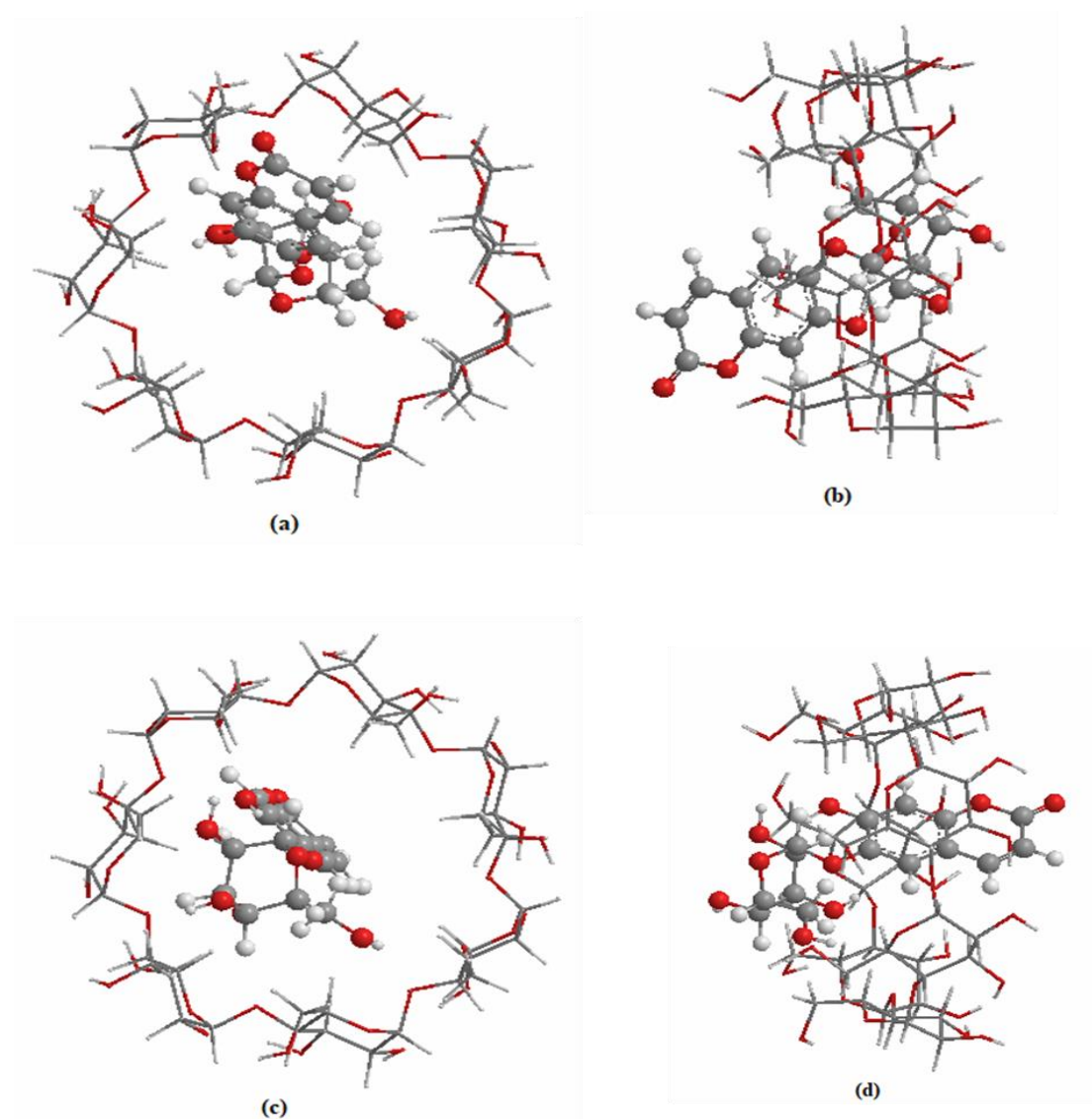
$$\Delta E^a = E_{\text{complexation}}(\text{B}) - E_{\text{complexation}}(\text{A}) \dots \dots \dots (V.2)$$

D'après les résultats obtenus dans le **Tableau V.1**, nous avons remarqué que les valeurs de l'énergie de complexation pour les deux orientations **(A)** et **(B)** sont respectivement égales à  $-1931.37 \text{ Kcal/mol}$  et  $-1928.44 \text{ kcal/mol}$ . Avec une différence énergétique de  $-2.93 \text{ kcal/mol}$  favorisant l'orientation **(A)**.

La comparaison des valeurs énergétiques des deux orientations étudiées, montre que l'énergie de complexation la plus négative est obtenue pour l'orientation **(A)**. Cela confirme que l'orientation préférée est adoptée dans le complexe **C<sub>1</sub>** de  $Z = 1 \text{ \AA}$ .

Enfin, en se basant sur les résultats de l'étude semi-empirique, nous notons que les valeurs du moment dipolaire de la  $\beta$ -CD et de la ESC libre changent suite à la complexation, indiquant une augmentation de la polarité.

Comme on peut le voir sur la **Figure V.4**, les structures des complexes d'inclusion obtenues montrent que ESC est totalement inclus dans la cavité de  $\beta$ -CD.



**Figure V. 4 :** Structures géométriques obtenues par le calcul PM6 pour les complexes d'inclusion ESC / $\beta$ -CD. (a) et (c) vue de face des hydroxyles secondaires de la cavité de la  $\beta$ -CD correspondant respectivement aux orientations A et B, (b) et (d) vue du côté de la paroi de  $\beta$ -CD correspondant respectivement aux orientations (A et B).

### V.3.2. Paramètres thermodynamiques calculés du processus de complexation ESC/ $\beta$ -CD

Pour étudier la thermodynamique du processus d'inclusion, les calculs thermodynamiques ont été effectués sous vide 1 atmosphère et à 298.15K par la méthode PM6. Les propriétés thermodynamiques, la variation d'enthalpie ( $\Delta H^\circ$ ), l'énergie libre de Gibbs ( $\Delta G^\circ$ ) ainsi que la variation d'entropie ( $\Delta S^\circ$ ) sont données dans le **Tableau V.2**.

**Tableau V.2 :** Paramètres thermodynamiques de complexe ESC /  $\beta$ -CD selon la méthode PM6

| Termes énergétiques | ESC libre | $\beta$ -CD libre | Orientation A | Orientation B |
|---------------------|-----------|-------------------|---------------|---------------|
| H (Kcal/mol)        | -153.66   | -840.02           | -1018.15      | -1014.59      |
| $\Delta H^\circ$    | -         | -                 | -24.46        | -20.91        |
| G° (Kcal/mol)       | -202.37   | -965.01           | -1171.36      | -1168.31      |
| $\Delta G^\circ$    | -         | -                 | -3.97         | -0.93         |
| S (Kcal/mol)        | 163.377   | 419.21            | 513.86        | 515.55        |
| $\Delta S^\circ$    | -         | -                 | 258.03        | 259.72        |

$$\Delta X = X_{complexes} - (X_{\beta-CD} + X_{Pso}) \dots \dots \dots (V.3)$$

Les entropies (S) de la ESC libre sont positives. L'enthalpie (H) et l'énergie libre (G) de la ESC libre isolée sont négatives alors que des valeurs négatives sont observées dans les complexes d'inclusion ESC/  $\beta$ -CD.

D'après les résultats obtenus nous constatons que la réaction de complexation avec ESC/  $\beta$ -CD est exothermique quel que soit l'orientation considérée, parce que les variations d'enthalpie sont négatives. Ce qui suggère que les deux procédés d'inclusion sont conduits enthalpiquement dans la nature. L'enthalpie de l'orientation A évaluée à -24,46 kcal dans le vide est plus négative que celle de l'orientation B ( $\Delta H = -20,91$  kcal/mol) confirmant que l'orientation A est la plus thermodynamiquement favorable.

Les valeurs positives de ( $\Delta S$ ) sont attribuées à une augmentation du désordre dans le système.

Par ailleurs, notons que les enthalpies libres ( $\Delta G^\circ$ ) sont négatives pour les deux orientations A et B de complexe ESC/  $\beta$ -CD dans le vide ce qui implique que l'inclusion s'est déroulée spontanément à 298 K en phase gazeuse.

### V.3.3. Résultat du calcul ONIOM2

La méthode hybride ONIOM2 a été utilisée pour calculer l'énergie du complexe, où le complexe total est traité avec la méthode semi empirique PM6 (niveau

bas), et un calcul de haut niveau théorique (B3LYP/6-31G), donc on se basant sur les méthodes hybrides QM/QM implémentées dans le logiciel Gaussian09 W.

Le but de cette méthode est de minimiser le niveau théorique le plus élevé sur l'ensemble moléculaire étudié et pour améliorer la précision des résultats précédents [83].

Dans cette approche notre complexe d'inclusion est réparti en deux régions différentes. Comparée à la molécule invitée, la  $\beta$ -CD comprend un nombre important d'atome, elle joue le rôle d'environnement dans le complexe d'inclusion, elle peut donc être traitée avec un calcul quantique QM de bas niveau telle que la méthode semi-empirique PM6 [83]. En revanche la partie de taille moins importante (ESC) sera l'objet d'un calcul de haut niveau de type DFT la théorie de la fonctionnelle de la densité (en utilisant des bases différentes aux quelles des orbitales de polarisation leurs étaient associées) tel que : (B3LYP/6-31G) (d, p).

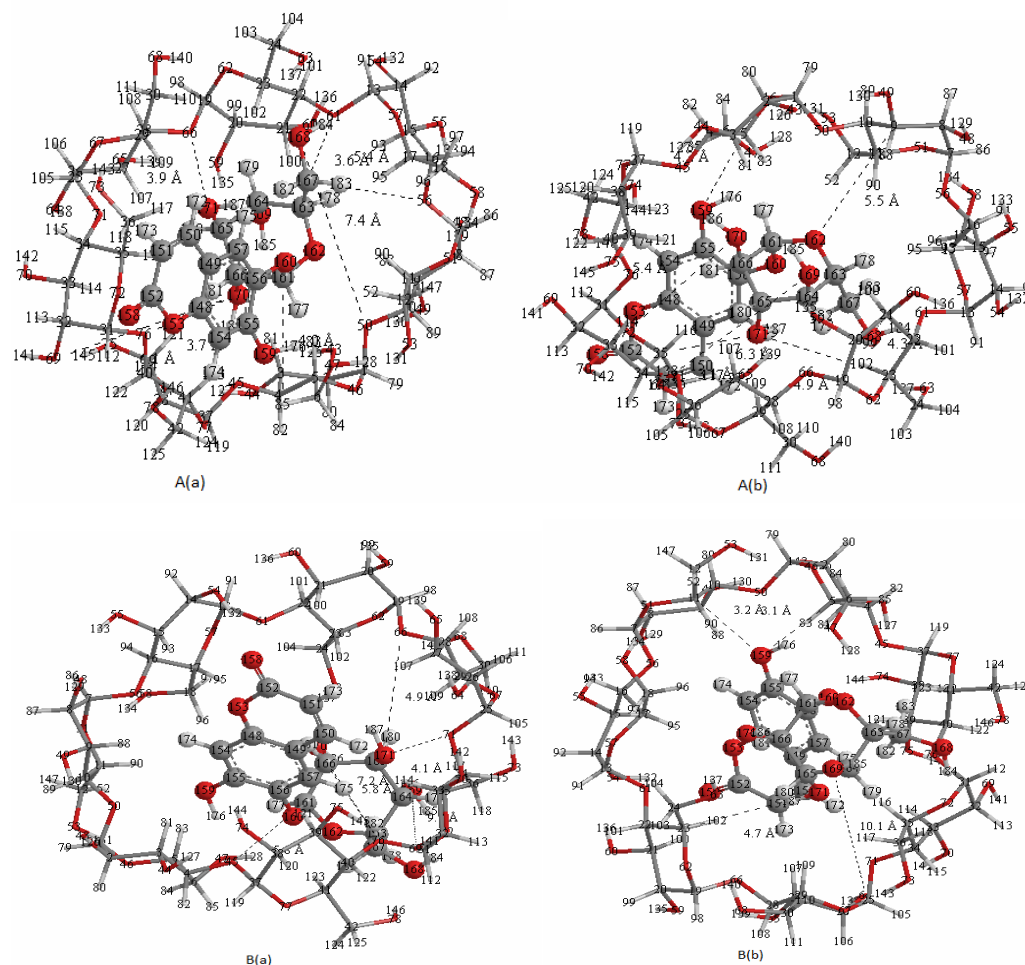
**Tableau V.3 :**  $E^{\text{ONIOM}}$  du complexe/calculés pour les deux orientations A et B.

| Terme énergétique                           | Orientation A | Orientation B | $\Delta E^a$ |
|---------------------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| $E^{\text{ONIOM}}$ (B3LYP/6-31G(d, p) : PM6 | -791115.475   | -790848.942   | -266.53      |

$$\Delta E^a = E^{\text{ONIOM}}(\text{B}) - E^{\text{ONIOM}}(\text{A}) \dots \dots \dots (V.4)$$

Toutes les valeurs énergétiques sont exprimées en Kcal/mol.

Les résultats des calculs par la méthode ONIOM2 (B3LYP/6-31G (d, p) : PM6) mentionner dans le **Tableau V.3** indique que l'énergie de l'orientation **(A)** est plus négative que celle de l'orientation **(B)**. On peut suggère que l'orientation **(A)** est plus favorable que l'orientation **(B)**. Ces derniers résultats confirment ce qui nous obtenu par la méthode PM6 avec un écart énergétique égale -266.53 Kcal/mol.



**Figure V.5:** Structures géométriques du complexe d'inclusion ESC/β-CD : (a) et (b) correspondent respectivement à l'orientation A et B obtenue à partir des calculs ONIOM2 (B3LYP/6-31G\*:PM6).

#### V.3.4. Analyse NBO (Natural Bond Orbital)

Le transfert de charges entre les molécules hôtes et invitée a été étudié à partir du programme NBO implémenté dans le logiciel Gaussian 09W, utilisant la méthode B3LYP/6-31G (d, p)/PM6 dans le but de comprendre les interactions du second ordre entre les orbitales occupées et vacantes d'un sous-système à un autre et qui présente la mesure de la délocalisation intermoléculaire, afin d'obtenir un aperçu supplémentaire de la nature de l'interaction entre ESC et β-CD.

Cependant, L'analyse NBO consiste à la quantification de l'énergie de la liaison hydrogène intermoléculaire de type  $Y...H-X$  se fait par l'évaluation de l'énergie de stabilisation  $E^{(2)}$  produite entre le doublet libre LP (Y) du donneur de proton et l'orbitale

anti-liante  $\sigma^*$  (XH) de l'accepteur du proton. Les valeurs sont illustrées dans le Tableaux (V.4) pour l'orientation A et le Tableaux (V.5) pour l'orientation B.

**Tableau V. 4 :** L'orbitale proton-accepteur, orbitale proton-donneur, énergies correspondantes  $E^{(2)}$  obtenus avec le calcul ONIOM2 (B3LYP/6-31G (d,p) /PM6 d'orientation (A).

| Donneur                                                        | Accepteur                                 | $E^{(2)}$ B3LYP/6-31G (d, p)/PM6 |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|
| Orientation (A)                                                |                                           |                                  |
| $\beta$ -CD donneur de protons et Esculin accepteur de protons |                                           |                                  |
| $\sigma(\text{C } 2 - \text{C } 3)$                            | $\sigma^*(\text{C } 161 - \text{H } 177)$ | 1,11                             |
| $\sigma(\text{C}3 - \text{O } 44)$                             | $\sigma^*(\text{C } 161 - \text{H } 177)$ | 1,31                             |
| $\sigma(\text{C}3 - \text{H } 81)$                             | $\sigma^*(\text{O } 160 - \text{C } 161)$ | 0,76                             |
| $\sigma(\text{C}3 - \text{H } 81)$                             | $\sigma^*(\text{C } 161 - \text{H } 177)$ | 5,89                             |
| $\sigma(\text{C}5 - \text{H } 83)$                             | $\sigma^*(\text{O } 159 - \text{H } 176)$ | 0,93                             |
| $\sigma(\text{C}15 - \text{C}16)$                              | $\sigma^*(\text{C}167 - \text{H } 183)$   | 1,09                             |
| $\sigma(\text{C } 15 - \text{H } 93)$                          | $\sigma^*(\text{C}167 - \text{H } 183)$   | 1,92                             |
| $\sigma(\text{C } 21 - \text{H } 100)$                         | $\sigma^*(\text{O } 168 - \text{H } 184)$ | 1,66                             |
| $\sigma(\text{C } 26 - \text{C } 27)$                          | $\sigma^*(\text{C}164 - \text{H } 179)$   | 1,11                             |
| $\sigma(\text{C } 27 - \text{H } 107)$                         | $\sigma^*(\text{C}164 - \text{H } 179)$   | 2,67                             |
| $\sigma(\text{C } 33 - \text{H } 114)$                         | $\sigma^*(\text{C } 165 - \text{H } 180)$ | 3,34                             |
| $\sigma(\text{C } 33 - \text{H } 114)$                         | $\sigma^*(\text{O } 170 - \text{H } 186)$ | 0,99                             |
| $\sigma(\text{O } 48 - \text{H } 129)$                         | $\sigma^*(\text{C } 167 - \text{H } 183)$ | 1,18                             |
| $\sigma(\text{O}54 - \text{H } 132)$                           | $\sigma^*(\text{O } 168 - \text{H } 184)$ | 1,20                             |
| $\sigma(\text{O } 63 - \text{H } 137)$                         | $\sigma^*(\text{C } 157 - \text{H } 175)$ | 1,19                             |
| $\sigma(\text{O } 64 - \text{H } 138)$                         | $\sigma^*(\text{C } 163 - \text{C } 164)$ | 1,09                             |
| $\sigma(\text{O } 64 - \text{H } 138)$                         | $\sigma^*(\text{C } 164 - \text{O } 169)$ | 1,00                             |
| $\sigma(\text{O } 64 - \text{H } 138)$                         | $\sigma^*(\text{C } 165 - \text{H } 180)$ | 1,19                             |
| $\sigma(\text{O } 64 - \text{H } 138)$                         | $\sigma^*(\text{O } 169 - \text{H } 185)$ | 1,17                             |
| LP(1) O45                                                      | $\sigma^*(\text{C } 161 - \text{H } 177)$ | 1,07                             |
| LP(1) O50                                                      | $\sigma^*(\text{O } 159 - \text{H } 176)$ | 1,26                             |
| LP(1) O54                                                      | $\sigma^*(\text{O } 168 - \text{H } 184)$ | 5,53                             |
| LP(1) O56                                                      | $\sigma^*(\text{C } 167 - \text{H } 183)$ | 1,04                             |
| LP(1) O61                                                      | $\sigma^*(\text{C } 167 - \text{H } 182)$ | 1,07                             |
| LP(1) O61                                                      | $\sigma^*(\text{O } 168 - \text{H } 184)$ | 1,34                             |
| LP (1) O 63                                                    | $\sigma^*(\text{C } 150 - \text{C } 151)$ | 1,22                             |
| LP (1) O 63                                                    | $\sigma^*(\text{C } 150 - \text{H } 172)$ | 2,88                             |
| LP (1) O63                                                     | $\sigma^*(\text{C } 156 - \text{C } 157)$ | 1,17                             |
| LP (2) O63                                                     | $\sigma^*(\text{C } 157 - \text{H } 175)$ | 3,16                             |
| LP (1) O64                                                     | $\sigma^*(\text{C } 165 - \text{H } 180)$ | 2,24                             |
| LP (1) O66                                                     | $\sigma^*(\text{O } 171 - \text{H } 187)$ | 2,92                             |
| LP (1) O69                                                     | $\sigma^*(\text{O } 170 - \text{H } 186)$ | 5,35                             |
| LP (1) O71                                                     | $\sigma^*(\text{C } 165 - \text{H } 180)$ | 1,06                             |
| LP (1) O 71                                                    | $\sigma^*(\text{O } 171 - \text{H } 187)$ | 1,03                             |
| LP (1) O 76                                                    | $\sigma^*(\text{C } 166 - \text{H } 181)$ | 1,06                             |
| LP (1) O 76                                                    | $\sigma^*(\text{O } 170 - \text{H } 186)$ | 3,58                             |

| Esculin donneur de protons et $\beta$ -CD accepteur de protons |                          |       |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------|-------|
| $\sigma$ (C148 - C154)                                         | $\sigma^*$ (C18 - H96)   | 0,73  |
| $\sigma$ (C154 - H174)                                         | $\sigma^*$ (O47 - H128)  | 0,95  |
| $\sigma$ (C155 - O159)                                         | $\sigma^*$ (C5 - H83)    | 1,38  |
| $\sigma$ (O159 - H176)                                         | $\sigma^*$ (C5 - H83)    | 1,21  |
| $\sigma$ (C161 - O162)                                         | $\sigma^*$ (C3 - H81)    | 1,33  |
| $\sigma$ (C161 - C166)                                         | $\sigma^*$ (C3 - H81 )   | 1,10  |
| $\sigma$ (C161 - H177)                                         | $\sigma^*$ (C3 - H81)    | 5,71  |
| $\sigma$ (C163 - C164)                                         | $\sigma^*$ (C27 - H107)  | 1,06  |
| $\sigma$ (C164 - O169)                                         | $\sigma^*$ (O64 - H138)  | 1,20  |
| $\sigma$ (C164 - H179)                                         | $\sigma^*$ (C27 - H107)  | 4,43  |
| $\sigma$ (C165 - C166)                                         | $\sigma^*$ (C33 - H114)  | 1,04  |
| $\sigma$ (C165 - H180)                                         | $\sigma^*$ (C33 - H114)  | 2,90  |
| $\sigma$ (C167 - O168)                                         | $\sigma^*$ (C21 - H100)  | 1,22  |
| $\sigma$ (C167 - H183)                                         | $\sigma^*$ (C15 - H93)   | 4,60  |
| $\sigma$ (O168 - H184)                                         | $\sigma^*$ (C21 - H100)  | 1,80  |
| $\sigma$ (O170 - H186 )                                        | $\sigma^*$ (C39 - H121)  | 1,19  |
| $\sigma$ (O171 - H187)                                         | $\sigma^*$ (C19 - O66)   | 0,99  |
| $\sigma$ (O171 - H187)                                         | $\sigma^*$ ( C23 - H102) | 2,63  |
| $\sigma$ (O171 - H187)                                         | $\sigma^*$ ( O73 - H143) | 1,15  |
| LP (1) O 159                                                   | $\sigma^*$ (C5 - H83)    | 5,22  |
| LP (1) O 162                                                   | $\sigma^*$ (C9 - H88)    | 1,93  |
| LP (1) O 168                                                   | $\sigma^*$ (C21 - H100)  | 1,67  |
| LP (1) O169                                                    | $\sigma^*$ (O64 - H138)  | 10,17 |
| LP (1) O 170                                                   | $\sigma^*$ (C33 - H114)  | 1,70  |
| LP (1) O 171                                                   | $\sigma^*$ (C23 - H102)  | 2,55  |
| LP (1) O 171                                                   | $\sigma^*$ (C35 - O72)   | 0,57  |

**Tableau V.5:** L'orbitale proton-accepteur, orbitale proton-donneur, énergies correspondantes  $E^{(2)}$  obtenus avec le calcul ONIOM2 (B3LYP/6-31G (d,p) /PM6 d'orientation (B).

| Donneur                                                        | Accepteur                   | $E^{(2)}$ B3LYP/6-31G (d, p)/PM6 |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Orientation (B)                                                |                             |                                  |
| $\beta$ -CD donneur de protons et Esculin accepteur de protons |                             |                                  |
| $\sigma$ (C2 - C3)                                             | $\sigma^*$ (C161 - H177)    | 1,11                             |
| $\sigma$ (C3 - O44)                                            | $\sigma^*$ ( C161 - H177)   | 1,31                             |
| $\sigma$ (C3 - H81)                                            | $\sigma^*$ ( C161 - H177)   | 5,98                             |
| $\sigma$ (C5 - H83)                                            | $\sigma^*$ (O159 - H176)    | 0,93                             |
| $\sigma$ (C15 - C16)                                           | $\sigma^*$ (C167 - H183)    | 1,09                             |
| $\sigma$ (C15 - H93)                                           | $\sigma^*$ (C167 - H183)    | 1,92                             |
| $\sigma$ (C21 - H100)                                          | $\sigma^*$ (O168-H184)      | 1,66                             |
| $\sigma$ (C23 - H102)                                          | $\sigma^*$ (O171 - H187)    | 0,96                             |
| $\sigma$ (C26 - C27)                                           | $\sigma^*$ (C 164 - H 179)  | 1,11                             |
| $\sigma$ (C27 - H107)                                          | $\sigma^*$ (C164 - H179)    | 2,67                             |
| $\sigma$ (C27 - H107)                                          | $\sigma^*$ (O171 - H187)    | 0,97                             |
| $\sigma$ (C33 - H114)                                          | $\sigma^*$ (C 165 - H 180 ) | 3,34                             |

|                                                                                 |                                       |      |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------|
| $\sigma(\text{C35} - \text{H116})$                                              | $\sigma^*(\text{C166} - \text{H181})$ | 0,99 |
| $\sigma(\text{C39} - \text{H121})$                                              | $\sigma^*(\text{O170} - \text{H186})$ | 0,97 |
| $\sigma(\text{C41} - \text{H123})$                                              | $\sigma^*(\text{C166} - \text{H181})$ | 0,97 |
| $\sigma(\text{O48} - \text{H129})$                                              | $\sigma^*(\text{C167} - \text{H183})$ | 1,18 |
| $\sigma(\text{O54} - \text{H132})$                                              | $\sigma^*(\text{O168} - \text{H184})$ | 1,20 |
| $\sigma(\text{O63} - \text{H137})$                                              | $\sigma^*(\text{C150} - \text{H172})$ | 1,18 |
| $\sigma(\text{O63} - \text{H137})$                                              | $\sigma^*(\text{C157} - \text{H175})$ | 1,19 |
| $\sigma(\text{O64} - \text{H138})$                                              | $\sigma^*(\text{C165} - \text{H180})$ | 1,19 |
| $\sigma(\text{O64} - \text{H138})$                                              | $\sigma^*(\text{O169} - \text{H185})$ | 1,17 |
| LP (1) O45                                                                      | $\sigma^*(\text{C161} - \text{H177})$ | 1,07 |
| LP (1) O50                                                                      | $\sigma^*(\text{O159} - \text{H176})$ | 1,26 |
| LP (1) O54                                                                      | $\sigma^*(\text{O168} - \text{H184})$ | 5,53 |
| LP (1) O56                                                                      | $\sigma^*(\text{C167} - \text{H183})$ | 1,04 |
| LP (1) O61                                                                      | $\sigma^*(\text{C167} - \text{H182})$ | 1,07 |
| LP (1) O61                                                                      | $\sigma^*(\text{O168} - \text{H184})$ | 1,34 |
| LP (1) O63                                                                      | $\sigma^*(\text{C150} - \text{H172})$ | 2,88 |
| LP (2) O63                                                                      | $\sigma^*(\text{C157} - \text{H175})$ | 3,16 |
| LP (1) O64                                                                      | $\sigma^*(\text{C165} - \text{H180})$ | 2,24 |
| LP (2) O66                                                                      | $\sigma^*(\text{O171} - \text{H187})$ | 2,92 |
| LP (1) O69                                                                      | $\sigma^*(\text{O170} - \text{H186})$ | 5,35 |
| LP (1) O71                                                                      | $\sigma^*(\text{C165} - \text{H180})$ | 1,06 |
| LP(1) O71                                                                       | $\sigma^*(\text{O171} - \text{H187})$ | 1,03 |
| LP (1) O76                                                                      | $\sigma^*(\text{C166} - \text{H181})$ | 1,02 |
| LP (1) O76                                                                      | $\sigma^*(\text{O170} - \text{H186})$ | 3,58 |
| <b>Esculin donneur de protons et <math>\beta</math>-CD accepteur de protons</b> |                                       |      |
| $\sigma(\text{C148} - \text{C154})$                                             | $\sigma^*(\text{C18} - \text{H96})$   | 0,73 |
| $\sigma(\text{C149} - \text{C157})$                                             | $\sigma^*(\text{C42} - \text{O78})$   | 0,55 |
| $\sigma(\text{C150} - \text{C151})$                                             | $\sigma^*(\text{C42} - \text{H125})$  | 0,72 |
| $\sigma(\text{C150} - \text{H172})$                                             | $\sigma^*(\text{C24} - \text{O63})$   | 0,82 |
| $\sigma(\text{C154} - \text{H174})$                                             | $\sigma^*(\text{O47} - \text{H128})$  | 0,95 |
| $\sigma(\text{C155} - \text{O159})$                                             | $\sigma^*(\text{C5} - \text{H83})$    | 1,38 |
| $\sigma(\text{C157} - \text{H175})$                                             | $\sigma^*(\text{C24} - \text{O63})$   | 0,81 |
| $\sigma(\text{O159} - \text{H176})$                                             | $\sigma^*(\text{C5} - \text{H83})$    | 1,21 |
| $\sigma(\text{O159} - \text{H176})$                                             | $\sigma^*(\text{C11} - \text{H90})$   | 1,21 |
| $\sigma(\text{C161} - \text{O162})$                                             | $\sigma^*(\text{C3} - \text{H81})$    | 1,33 |
| $\sigma(\text{C161} - \text{H177})$                                             | $\sigma^*(\text{C3} - \text{H81})$    | 5,71 |
| $\sigma(\text{C163} - \text{C167})$                                             | $\sigma^*(\text{C15} - \text{H93})$   | 1,05 |
| $\sigma(\text{C164} - \text{O169})$                                             | $\sigma^*(\text{O64} - \text{H138})$  | 1,20 |
| $\sigma(\text{C164} - \text{H179})$                                             | $\sigma^*(\text{C27} - \text{H107})$  | 4,43 |
| $\sigma(\text{C165} - \text{H180})$                                             | $\sigma^*(\text{C33} - \text{H114})$  | 2,90 |
| $\sigma(\text{C167} - \text{O168})$                                             | $\sigma^*(\text{C21} - \text{H100})$  | 1,22 |
| $\sigma(\text{C167} - \text{H183})$                                             | $\sigma^*(\text{C15} - \text{H93})$   | 4,60 |
| $\sigma(\text{O168} - \text{H184})$                                             | $\sigma^*(\text{C21} - \text{H100})$  | 1,80 |
| $\sigma(\text{O170} - \text{H186})$                                             | $\sigma^*(\text{C39} - \text{H121})$  | 1,19 |
| $\sigma(\text{O171} - \text{H187})$                                             | $\sigma^*(\text{C23} - \text{H102})$  | 2,63 |
| $\sigma(\text{O171} - \text{H187})$                                             | $\sigma^*(\text{O73} - \text{H143})$  | 1,15 |
| LP(1) O159                                                                      | $\sigma^*(\text{C5} - \text{H83})$    | 5,22 |
| LP (1) O159                                                                     | $\sigma^*(\text{C11} - \text{H90})$   | 2,99 |

|              |                        |       |
|--------------|------------------------|-------|
| LP (2) O 159 | $\sigma^*(C5 - H83)$   | 3,29  |
| LP (2) O 159 | $\sigma^*(C11 - H90)$  | 2,04  |
| LP (1) O 162 | $\sigma^*(C9 - H88)$   | 1,93  |
| LP (2) O168  | $\sigma^*(C21 - H100)$ | 1,67  |
| LP (2) O 169 | $\sigma^*(O64 - H138)$ | 10,17 |
| LP (2) O 170 | $\sigma^*(C33 - H114)$ | 1,00  |
| LP (1) O 171 | $\sigma^*(C23 - H102)$ | 2,55  |
| LP (2) O 171 | $\sigma^*(C35 - O72)$  | 0,57  |

Selon les tableaux (V.4 et V.5) pour les deux orientations (A) et (B), on observe de nombreuses interactions entre les orbitales  $\sigma$  C-H (orbitale donneuse de proton) et  $\sigma^*$ C-H (orbitale accepteur de proton) de la molécule Esculin et la  $\beta$ -CD avec des valeurs des énergies comprises entre 0,55 et 10,17 kcal/mol.

Lorsque la  $\beta$ -CD joue le rôle de donneur de protons, on observe plusieurs interactions, dont les plus significatives sont les suivantes :

Pour l'**orientation (A)**, la première interaction observée entre l'orbitale liante  $\sigma$  (C3 - H 81)

Et à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ ( O 160 - C 161 ) (5,89 kcal /mol) et la deuxième interaction entre l'orbitale liante  $\sigma$ (C 33 - H 114) à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ ( C 165 - H 180) ( 3,34 kcal /mol) enfin la dernière interaction entre l'orbitale liante  $\sigma$ (C 27 - H 107) à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (C164 - H 179) (2,67 kcal /mol ) ensuite le premier transfert se fait principalement à partir du LP de l'atome O54 à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (O 168 - H 184) (5,53 kcal /mol) le deuxième transfert se fait principalement à partir du LP de l'atome O69 à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (O 170 - H 186) (5,35 kcal /mol) Ainsi le dernier transfert se fait à partir du LP de l'atome O63 à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (C 157 - H 175) 3,16 (kcal /mol)

Pour l'**orientation (B)** les interactions sont observées entre l'orbitale liante  $\sigma$ (C3 - H81) à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ ( C161 - H177) (5,89 kcal/mol) ,la deuxième interaction entre l'orbitale liante  $\sigma$ (C33 - H114) à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (C 165 - H 180 ) (3,34 kcal/mol) et le dernier interaction entre l'orbitale liante  $\sigma$ (C27 - H107) à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (C164 - H179) (2,67 kcal/mol) , ainsi que le premier transfert se fait principalement entre LP de l'atome O54 à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (O168 - H184) (5,53 kcal/mol), et le deuxième transfert se fait entre LP de l'atome O69 à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (O170 - H186) (5,35 kcal/mol) ainsi le dernier transfert se fait à partir du LP de l'atome O76 à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (O170 - H186) (3.58 kcal/mol).

Lorsque le **Esculin** joue le rôle de donneur de protons plusieurs interactions sont observées, les plus importantes sont les suivantes :

Pour l'**orientation (A)**, les interactions sont observées entre l'orbitale liante  $\sigma$  (C161 - H177) à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (C3 - H81) (5.71 kcal/mol), la deuxième interaction entre l'orbitale liante  $\sigma$  (C167 - H183) à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (C15 - H93) (4.60 kcal/mol) et le dernier interaction entre l'orbitale liante  $\sigma$ (C164 - H179) à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (C27 - H107) (4,43 kcal/mol) , ainsi le transfert se fait principalement à partir du LP de l'atome O169 à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (O64 - H138) (10,17 kcal/mol) le deuxième transfert se fait à partir du LP de l'atome O 159 à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (C5 - H83) (5,22 kcal/mol) ,ainsi le dernier transfert se fait à partir du LP de l'atome O 171 à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (C23 - H102) (2.55 kcal/mol).

Pour l'**orientation (B)**, les interactions sont observées entre l'orbitale liante  $\sigma$  (C161 - H177) à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (C3 - H81) (5,71 kcal/mol), le deuxième interaction entre l'orbitale liante  $\sigma$  (C167 - H183) à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (C15 - H93) (4,60 kcal/mol) et le dernier interaction entre l'orbitale liante  $\sigma$ (C164 - H179) à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (C27 - H107) (4,43 kcal/mol) , ainsi le transfert se fait principalement à partir du LP de l'atome O169 à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (O64 - H138) (10.17 kcal/mol) le deuxième transfert se fait à partir du LP de l'atome O 159 à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (C5 - H83) (5.22 kcal/mol) ,ainsi le dernier transfert se fait à partir du LP de l'atome O 171 à l'orbital anti-liante  $\sigma^*$ (C23 - H102) (2.55 kcal/mol).

Quand le Esculin joue le rôle de donneur, la stabilité de l'énergie du complexe d'inclusion est bien supérieure à celle où la  $\beta$ -CD joue le rôle de donneur.

En résumé, il est possible de conclure que la liaison d'hydrogène entre les molécules joue un rôle crucial dans le processus de transfert de charge, et elle est également la principale force motrice de la formation du complexe d'inclusion.

### V.3.5. Paramètres géométriques

Dans le **tableau V.6**, nous présentons les paramètres géométriques (longueurs de liaison, et angle dièdre) de la molécule ESC avant et après complexation, calculé par la méthode semi-empirique PM6 pour les structures les plus stables dans l'orientation **(A)** et **(B)**.

La longueur de liaison O (159) -C (155) du ESC est de 1,1000 Å, elle s'est augmentée après la complexation jusqu'au 1,3597 Å (Orientation A), et H (176) - O(159) du ESC est de 1,5230 Å, elle s'est diminuée après la complexation jusqu'au 0,9720Å (orientation A).

Les angles de flexions du ESC sont aussi déformés après complexation avec molécule hôte  $\beta$ -CD, la modification est importante (sortant dans l'orientation A) sur les angles suivant : H(39)-O(23)-C(19), C(18)-C(19)-C(14), C(19)-C(18)-C(17), H(32)-C(17)-O(22), O(22)-C(17)-C(18), C(18)-C(17)-C(16), C(16)-O(15)-C(14), H(30)-C(14)-O(15), C(14)-O(13)-C(9).

Parmi Les plus large modification après complexation est celle observée sur l'angle dièdre de H (184) -O (168) -C (167) -C (163) qui est de  $179,9984^\circ$  avant complexation et de  $67,9631^\circ$  et  $179,996^\circ$  pour l'orientation A et B des complexes ESC/ $\beta$ -CD respectivement...etc.

D'après ces explications nous avons remarqué que le ESC dans le complexe a complètement modifié leur géométrie initiale. Ces altérations sont clairement justifiées par la différence entre les valeurs des longueurs de liaison, des angles dièdres. La modification de structure géométrique montre que le ESC doit adapter une conformation spécifique à l'intérieur de la cavité de la  $\beta$ -CD montrant à la formation de complexe d'inclusion stable .

**Tableau V.6 :** Paramètre géométriques de ESC avant et après l'inclusion dans la  $\beta$ -CD, Longueurs de liaison (Å) et angles dièdres (°) calculés par la méthode PM6.

|                                 | Esculin   | Orientation A | Orientation B |
|---------------------------------|-----------|---------------|---------------|
| <b>Longueurs de liaison (Å)</b> |           |               |               |
| H(187)-O(171)                   | 0,9420    | 1,0010        | 0,9419        |
| H(186)-O(170)                   | 0,9421    | 1,0007        | 0,9421        |
| H(185)-O(169)                   | 0,9420    | 0,9997        | 0,9420        |
| H(184)-O(168)                   | 0,9420    | 1,0168        | 0,9419        |
| H(179)-C(164)                   | 1,4020    | 1,1306        | 1,1129        |
| H(176)-O(159)                   | 1,5230    | 1,0272        | 0,9720        |
| C(149)-C(148)                   | 1,3977    | 1,4148        | 1,3549        |
| O(159)-C(155)                   | 1,1000    | 1,3597        | 1,3549        |
| <b>Angle flexions (°)</b>       |           |               |               |
| H(39)-O(23)-C(19)               | 106,8956  | 111,4753      | 106,8923      |
| H(36)-C(20)-H(35)               | 109,5121  | 109,5873      | 109,5056      |
| H(35)-C(20)-O(21)               | 109,4400  | 104,4873      | 109,4369      |
| H(34)-C(19)-C(18)               | 109,4782  | 104,4768      | 109,4575      |
| C(18)-C(19)-C(14)               | 109,4719  | 113,0325      | 109,4662      |
| H(33)-C(18)-O(24)               | 109,5113  | 103,5970      | 109,5092      |
| C(19)-C(18)-C(17)               | 109,4950  | 112,3887      | 109,4962      |
| H(32)-C(17)-O(22)               | 109,4976  | 103,5271      | 109,4994      |
| O(22)-C(17)-C(18)               | 109,4487  | 110,3847      | 109,4790      |
| C(18)-C(17)-C(16)               | 109,4656  | 113,6042      | 109,4621      |
| C(16)-O(15)-C(14)               | 106,8025  | 119,1630      | 106,8008      |
| H(30)-C(14)-O(15)               | 110,6233  | 114,3468      | 110,6225      |
| C(14)-O(13)-C(9)                | 110,7975  | 119,1687      | 110,8037      |
| <b>Angle dièdres (°)</b>        |           |               |               |
| H(184)-O(168)-C(167)-C(163)     | 179,9984  | 67,9631       | 179,9976      |
| H(184)-O(168)-C(167)-H(182)     | 60,0311   | 172,1226      | 60,0364       |
| H(184)-O(168)-C(167)-H(183)     | -59,9941  | -55,4061      | -59,9918      |
| H(186)-O(170)-C(166)-C(161)     | 60,0299   | 90,7524       | 60,0348       |
| H(186)-O(170)-C(166)-C(165)     | -179,9955 | -149,3442     | -179,9954     |
| H(186)-O(170)-C(166)-H(181)     | -59,9836  | -30,7027      | -59,9849      |
| H(187)-O(171)-C(165)-C(164)     | 179,9993  | 58,1601       | 179,9997      |
| H(187)-O(171)-C(165)-C(166)     | -60,0051  | -66,1401      | -60,0013      |
| H(187)-O(171)-C(165)-H(180)     | 60,0006   | 176,4917      | 60,0075       |
| C(161)-C(166)-C(165)-C(164)     | 50,1098   | 43,8703       | 50,1115       |
| H(181)-C(166)-C(165)-C(164)     | 170,1206  | 169,6772      | 170,1241      |
| O(170)-C(166)-C(165)-O(171)     | 170,1829  | 165,3310      | 170,1814      |
| H(181)-C(166)-C(165)-O(171)     | 50,1568   | 46,6150       | 50,1586       |
| C(161)-C(166)-C(165)-H(180)     | 170,1145  | 167,4978      | 170,1140      |
| O(170)-C(166)-C(165)-H(180)     | 50,1514   | 52,0207       | 50,1495       |
| H(181)-C(166)-C(165)-H(180)     | -69,8747  | -66,6953      | -69,8734      |

### V.3.6. Transfert des charges de Mulliken

L'interaction par transfert de charge est un type d'interaction de van der Waals, où les électrons se retrouvant sur l'orbitale occupée de plus haute énergie d'une

molécule sont transférés sur l'orbitale inoccupée de plus basse énergie de l'autre molécule <sup>[1]</sup>.

Selon Liu et Guo les interactions de transfert des charges jouent un rôle important dans la stabilisation de leurs complexes d'inclusion. Les charges de Mulliken des atomes lourds de la molécule ESC calculées par la méthode PM6 avant et après complexation sont résumées dans le **tableau V.7**.

**Tableau V.7** : Mulliken charges(e) des atomes lourds de la ESC, transfert des charges des deux orientations calculées par la méthode PM6.

|       | Avant     | Orientation A | Orientation B |
|-------|-----------|---------------|---------------|
| ATOMS | PM6       | PM6           | PM6           |
| 148 C | 0,343696  | 0,349609      | 0,445206      |
| 149 C | -0,215822 | -0,214583     | -0,338012     |
| 150 C | 0,190159  | 0,187097      | 0,140923      |
| 151 C | -0,186657 | -0,176814     | -0,470860     |
| 152 C | 0,647037  | 0,645346      | 0,685839      |
| 153 O | -0,378768 | -0,378268     | -0,424630     |
| 154 C | -0,117935 | -0,122511     | -0,464866     |
| 155 C | 0,247986  | 0,251475      | 0,387113      |
| 156 C | -0,064808 | -0,075406     | -0,050628     |
| 157 C | 0,099625  | 0,105867      | 0,001095      |
| 158 O | -0,414701 | -0,407163     | -0,460236     |
| 159 O | -0,187518 | -0,183004     | -0,502576     |
| 160 O | -0,267194 | -0,272890     | -0,495143     |
| 161 C | 0,342104  | 0,354801      | 0,323992      |
| 162 O | -0,340379 | -0,345685     | -0,412439     |
| 163 C | 0,300798  | 0,301896      | 0,058493      |
| 164 C | 0,198613  | 0,211995      | 0,067204      |
| 165 C | 0,227428  | 0,230991      | 0,097482      |
| 166 C | 0,085481  | 0,068366      | -0,017978     |
| 167 C | 0,273717  | 0,262319      | -0,048424     |
| 168 O | -0,223337 | -0,210209     | -0,572310     |
| 169 O | -0,182422 | -0,182859     | -0,558275     |
| 170 O | -0,159605 | -0,133693     | -0,538454     |
| 171 O | -0,217497 | -0,219574     | -0,583297     |

### V.3.7. Structure géométrique de la $\beta$ -CD

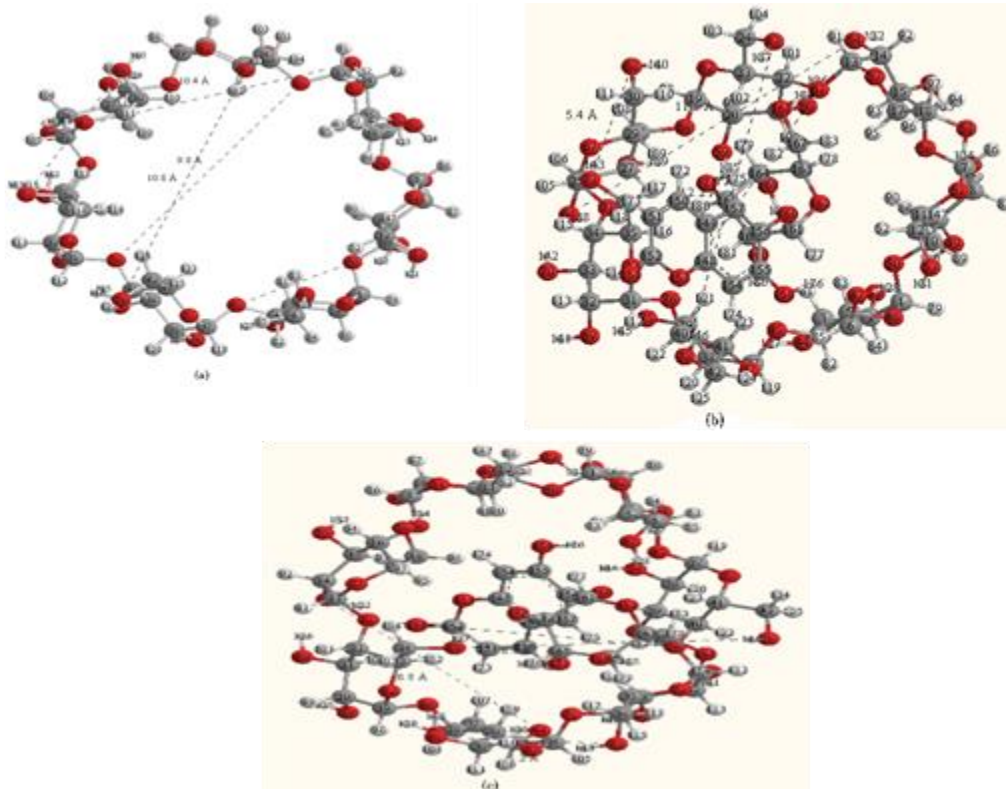
Les structures géométriques de la  $\beta$ -CD avant et après l'inclusion sont présentées dans la figure (**Figure V.6**). Le **Tableau V.8** comporte une comparaison des distances des atomes d'oxygène (les oxygènes des hydroxyles primaires, secondaires et glycosidiques), de la  $\beta$ -CD avant et après l'inclusion. Car les atomes d'oxygène très sensibles dans la complexation.

Les interactions entre la ESC et la  $\beta$ -CD conduisent à une distorsion significative de la cavité de la  $\beta$ -CD.

Pour les hydroxyles primaires et comparativement à la  $\beta$ -CD Libre, la distance O47-O68 (12,9519Å) devint plus courte dans l'orientation **(B)** (9,4413Å) et dans l'orientation **(A)** (9,7307Å). La même remarque a été faite pour les autres distance soit qu'on observe une augmentation, ou une diminution des distances après la complexation. Pour les hydroxyles secondaires, on remarque qu'il a un petit changement dans les valeurs de la distance tel que : la distance O44-O75(9,8245Å) devint plus courte dans l'orientation **(A)** (10,5740 Å) et dans l'orientation **(B)** (10,5643Å) , cette variation des distances est moins importante.

**Tableau V.8** : Distance (Å) entre les atomes d'oxygène dans la  $\beta$ -CD avant et après l'inclusion, calculée par la méthode PM6.

|                                 | $\beta$ -CD libre | Orientation 1 | Orientation 2 |
|---------------------------------|-------------------|---------------|---------------|
| <b>Hydroxyle Primaire</b>       |                   |               |               |
| O68-O73                         | 6,2593            | 5,4072        | 7,4981        |
| O47-O58                         | 8,2188            | 8,9795        | 7,0139        |
| O63-O78                         | 10,7944           | 10,3957       | 11,8622       |
| O47-O68                         | 12,9519           | 9,7307        | 9,4413        |
| <b>Hydroxyle Secondaire</b>     |                   |               |               |
| O70-O74                         | 7,939             | 7,4676        | 8,1564        |
| O65-O69                         | 7,8671            | 7,9052        | 6,8291        |
| O44-O75                         | 9,8245            | 6,2910        | 5,5632        |
| O54-O64                         | 10,3105           | 10,5740       | 10,5643       |
| <b>Atome Oxygène glucidique</b> |                   |               |               |
| O61-O76                         | 9,4028            | 9,3304        | 9,4028        |
| O56-O66                         | 7,6712            | 7,2016        | 9,0617        |
| O45-O50                         | 4,4265            | 4,2263        | 4,4265        |
| O71-O50                         | 9,0617            | 9,6646        | 7,6712        |



**Figure V.6** : La structure de la  $\beta$ -CD optimisée par la méthode PM6, (a) la structure de la  $\beta$ -CD avant l'inclusion de l'invitée (b et c) sont des orientations A et B, respectivement après l'inclusion et l'enlèvement de la structure de ESC.

### V.3.8 Orbital moléculaire

Les orbitales moléculaires frontières sont le nom commun donné aux orbitales moléculaires les plus occupées (HOMO) et aux orbitales moléculaires non occupées les plus basses (LUMO). L'écart d'énergie entre HOMO et LUMO peut être utilisé dans la détermination de la stabilité cinétique et de la réactivité chimique [87]. Un plus grand écart d'énergie HOMO-LUMO est une indication d'une stabilité élevée de la molécule [88].

A partir des valeurs d'HOMO et LUMO, nous avons calculé les descripteurs globaux de réactivité tels que le potentiel électronique ( $\mu$ ), la dureté ( $\eta$ ), la stabilité ( $S$ ), l'électronégativité ( $\chi$ ) et l'indice d'électrophilicité global ( $\omega$ ) comme suit :

$\mu$  : le potentiel chimique électronique :

$$\mu = \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} \dots \dots \dots (V.5)$$

$\eta$  : la dureté :

$$\eta = \frac{E_{HOMO} - E_{LUMO}}{2} \dots \dots \dots (V.6)$$

$S$  : la stabilité :

$$S = \frac{1}{\eta} \dots \dots \dots (V. 7)$$

$\omega$  : l'électrophilité :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2*\eta} \dots \dots \dots (V. 8)$$

$\chi$  : l'électronégativité :

$$\chi = -\mu = -(E_{HOMO} - E_{LUMO})/2 \dots \dots \dots (V. 9)$$

**Tableau V.9** : Energie HOMO et LUMO, potentiels chimiques électroniques ( $\mu$ ), duretés globales ( $\eta$ ), indices d'électrophilicité globales  $\omega$ , stabilité (S), l'électronégativité( $\chi$ ), des réactifs (eV). (Méthode semi empirique PM6) :

|                                                                  | <b><math>\beta</math>-CD libre</b> | <b>ESC libre</b> | <b>Orientation A</b> | <b>Orientation B</b> |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------|----------------------|----------------------|
| <b>E HOMO (eV)</b>                                               | -10,38                             | -9,44            | -9,54                | -9,78                |
| <b>E LUMO (eV)</b>                                               | -0,23                              | -1,36            | -1,63                | -1,66                |
| <b><math>\Delta E</math> (E<sub>HOMO</sub>-E<sub>LUMO</sub>)</b> | -10,16                             | -8,08            | -7,91                | -8,12                |
| <b><math>\mu</math></b>                                          | -5,26                              | -5,39            | -3,95                | -5,71                |
| <b><math>\eta</math></b>                                         | -5,08                              | -4,04            | -5,59                | -4,06                |
| <b><math>\omega</math></b>                                       | 2,73                               | 3,61             | 1,39                 | 4,02                 |
| <b>S</b>                                                         | -0,19                              | -0,24            | -0,17                | -0,24                |
| <b><math>\chi</math></b>                                         | 5,26                               | 5,39             | 3,95                 | 5,71                 |

D'après les résultats de **Tableau V.10**, on remarque que le potentiel chimique  $\mu$  (méthode PM6) de  $\beta$ -CD ( $\mu = -5,26$  eV) se trouve sur un niveau d'énergie supérieure à celui de ESC ( $\mu = -5,39$  eV) ce qui implique que le transfert d'électron a lieu de  $\beta$ -CD vers le ESC.

La dureté de la  $\beta$ -CD libre ( $\eta = -5,08$  eV) est supérieure à celle de la ESC libre ( $\eta = -4,04$  eV), ce qui signifie que le  $\beta$ -CD conserve peu les électrons dans son environnement, contrairement à la ESC qui le maintient dans son propre environnement. La valeur la plus grande de  $\Delta$  ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ ) est obtenue dans l'orientation **(A)** (égale à  $-7,91$  eV) ce qui indique que la meilleure stabilité de complexe formé est dans l'orientation **(A)**.

Le potentiel chimique ( $\mu$ ) pour les deux orientations est négatif ce qui montre que la complexation de ESC dans la cavité de la  $\beta$ -CD est un phénomène spontané dans la nature.

L'indice globale d'électrophilicité ( $\omega$ ) est un autre paramètre important qui définit la capacité d'une molécule à accepter et/ou donner les électrons, ou une valeur élevée de ( $\omega$ ) indique un bon électrophile (accepteur) alors une petite valeur de ( $\omega$ ) suggère un bon nucléophile (donneur) [88].

D'après les résultats obtenus, l'orientation **(A)** est la plus électrophile.

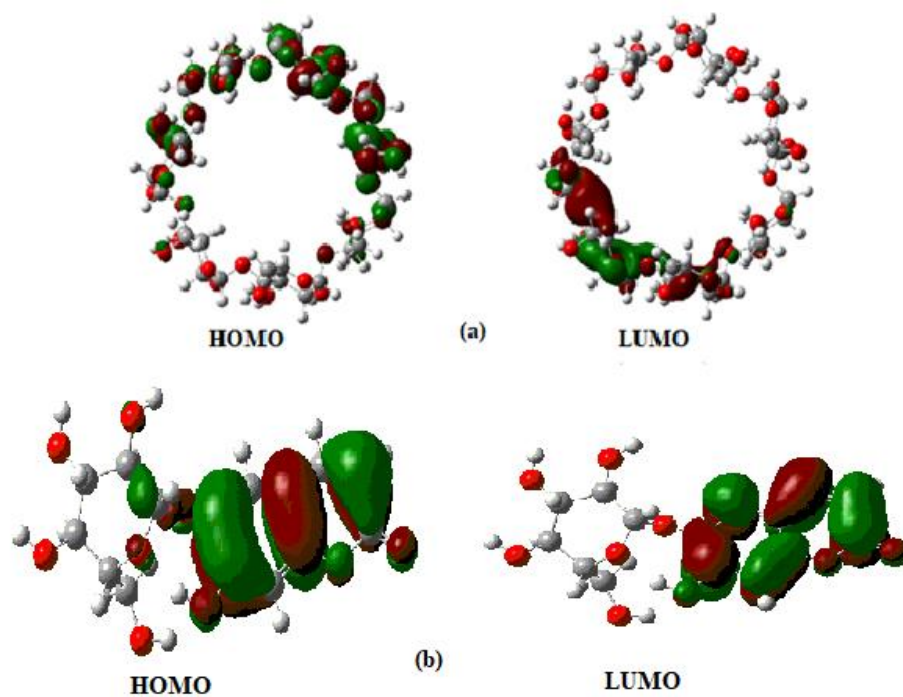
**Tableau V.10** : Différences d'énergie entre les deux combinaisons possibles

HOMO/LUMO des réactifs (eV) de  $\beta$ -CD et ESC.

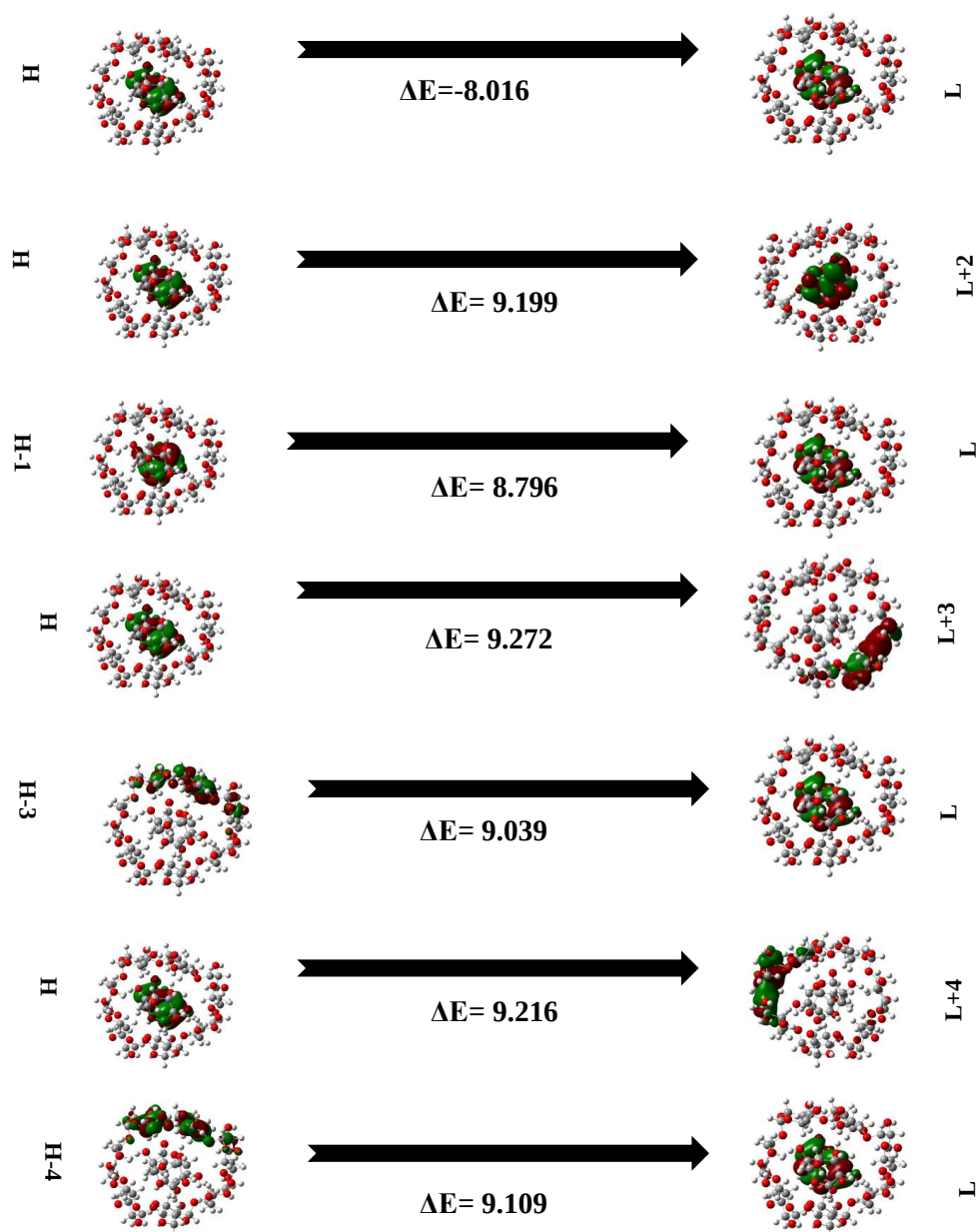
| $E_{\text{HOMO}}(\beta\text{-CD}) - E_{\text{LUMO}}(\text{ESC})$ | $E_{\text{HOMO}}(\text{ESC}) - E_{\text{LUMO}}(\beta\text{-CD})$ |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| -9.02                                                            | -9,21                                                            |

Le **Tableau V.10** montre que l'intervalle d'énergie est de  $(-9,21\text{eV})$  correspondant à la distance d'énergie HOMO (ESC) - LUMO ( $\beta$ -CD) est supérieur à celui qui correspond à la distance HOMO ( $\beta$ -CD) - LUMO (ESC), ce qui montre que le  $\beta$ -CD se comporte comme un donneur d'électron (nucléophile) et le ESC comme un accepteur d'électron (électrophile).

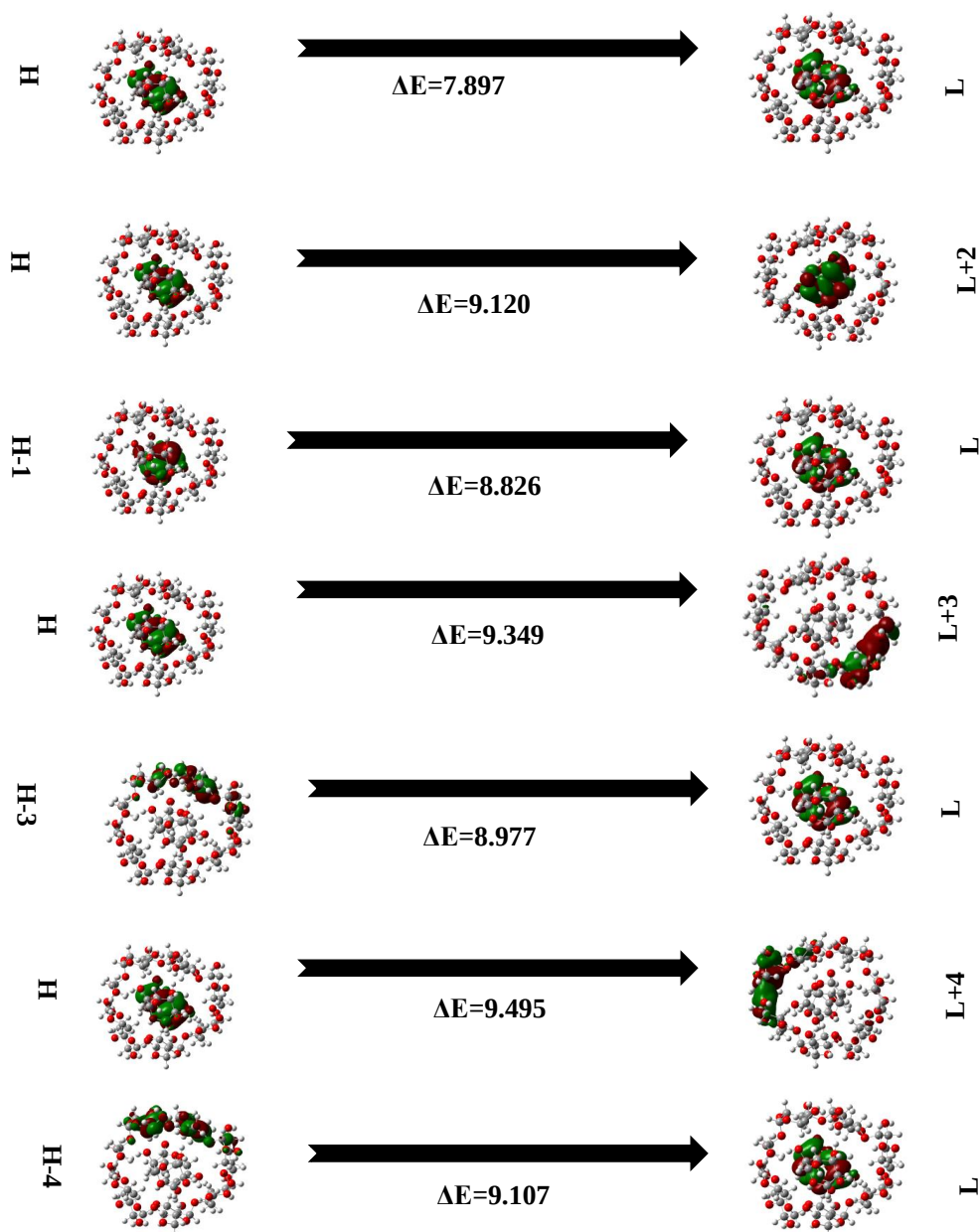
Les orbitales moléculaires occupées (HOMO) et les orbitales vacantes (LUMO) de deux orientations sont présentées sur la **Figure V.7**



**Figure V.7 :** Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO pour  $\beta$ -CD libre (a) et ESC libre (b) par la méthode PM6.



**Figure V.8 :** Tracé d'orbitale moléculaire de l'énergie d'excitation horizontal (E, ev) pour l'orientation A.



**Figure V.9 :** Tracé d'orbitale moléculaire de l'énergie d'excitation horizontale (E, ev) pour l'orientation B.

Pour l'**orientation (A)**, sept transitions horizontales ont été observées, avec les liaisons A et B identifiées respectivement entre les états  $H \rightarrow L$  et  $H \rightarrow L + 2$ , présentant des valeurs énergétiques de 7.8977 et 9.1204 (eV).

Nous notons que les orbitales H, L et L + 2 sont localisés sur la molécule invitée ESC libre. Le transfert de charge entre  $\beta$ -CD et ESC libre est observé dans les quatre liaisons qui restent, de:  $H \rightarrow L+3$  (9.3493 eV),  $H-3 \rightarrow L$  (8.977 eV),  $H \rightarrow L+4$  (9.495 eV)

H-4 $\rightarrow$  L (9.107 eV) est localisé sur la molécule de  $\beta$ -CD .

Dans le cas de l'**orientation (B)**, les sept transitions ont été observées : H $\rightarrow$  L, H  $\rightarrow$  L+2, H-1  $\rightarrow$  L, H $\rightarrow$ L+3, H-3 $\rightarrow$ L, H $\rightarrow$  L+4 et H-4 $\rightarrow$ L.

La première transition (E = -8.016 eV) confirme le transfert de charge entre ESC et  $\beta$ -CD.

En se basant sur les Figures V.8 et V.9, il a été observé que les orbitales HOMO et LUMO sont principalement localisés sur l'invité, avec une présence moindre sur l'hôte. La présence de ces orbitales à la fois sur les deux partenaires indique un transfert de charge entre eux.

# ***CONCLUSION***

### Conclusion générale

Dans ce travail nous avons essayé de prévoir des informations sur les structures des complexes d'inclusion entre le ESCULIN (ESC) et la  $\beta$ -CD en utilisant quelques méthodes de la modélisation moléculaire telle que : la méthode semi empirique PM6, la méthode B3LYP/6-31G\* de la densité fonctionnelle (DFT), et la méthode hybride ONIOM2. Le complexe étudié est de stœchiométrie 1 :1, dans le vide.

Les résultats obtenus confirment que l'orientation A est plus favorable que l'orientation B. par comparaison des valeurs énergétiques, la plus négative est obtenue pour l'orientation A.

Les résultats obtenus montrent que :

- les paramètres thermodynamiques telle que  $\Delta H$ ,  $\Delta G$  et  $\Delta S$  des complexes les plus stables pour les deux orientations et nous avons trouvé que ces derniers sont enthalpiquement favorables. Et le processus de l'inclusion de ESC/ $\beta$ -CD est spontané dans la nature.
- La deuxième étape nous avons utilisé le calcul ONIOM2 pour les deux orientations les plus favorables et nous trouvé un résultat similaire à celui qui a été trouvé par la méthode semi empirique PM6 qui montre que l'orientation A est énergétiquement le plus favorable.
- La troisième étape, l'analyse NBO à travers les résultats obtenus nous pouvons confirmer que la liaison Hydrogène intermoléculaire est la principale force matrice de la complexation de ESC dans la cavité de la  $\beta$ -CD.
- Ensuite, pour les paramètres géométriques, le ESC dans le complexe est complètement modifié, le changement est au niveau des angles dièdres, ces modifications indiquent que le ESC adaptée la conformation spécifique à l'intérieur de la cavité de la  $\beta$ -CD menant à la formation de complexe plus stable.
- Enfin, le potentiel chimique ( $\mu$ ) de notre complexe est négatif, cela suggère la complexation de l'invité (ESC) dans la cavité de la  $\beta$ -CD est un phénomène spontané. Et l'indice globale d'électrophilicité ( $\omega$ ) montre que l'orientation A est la plus électrophile que l'orientation B.

### Perspectives

L'étude de ces complexes d'inclusion peut être compléter en étudiant les propriétés des molécules dans le solvant avec d'autre méthodes de calculs.

## Bibliographie

- [1] Djebnourne, F. Etude théorique des complexes d'inclusion Edaravone/ $\beta$ -cyclodextrine par la mécanique quantique basée sur les méthodes PM3 et ONIOM. Mémoire de Magister, Université 08 mai 1945, Guelma, (2012).
- [2].Fortuné, A., Techniques de Modélisation Moléculaire appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance., Université Joseph-Fourier-Grenoble I. (2006).
- [3]. Dweik, J., Modélisation moléculaire du transfert membranaire., Montpellier 2. (2008).
- [4].Quetin-Leclercq, J., et al., Modélisation moléculaire de l'usambarensine, de la tubulosine et de l'émétine, alcaloïdescytotoxiques et antiamibiens. Journal de pharmacie de Belgique,. 46(2, Mar-Apr). b(1991).
- [5]. Pacalon, J., Modélisation moléculaire des récepteurs chimiosensoriels., Université Côte d'Azur. (2022).
- [6]. Le, T.-T., Modélisation stochastique, en mécanique des milieux continus, de l'interphase inclusion-matrice à partir de simulations en dynamique moléculaire., Université Paris-Est. (2015).
- [7]. Lambert-van der Brempt, C., La modélisation moléculaire, une aide à la conception de nouveaux médicaments. Médecine thérapeutique, 10(4). 244-251. (2004).
- [8]. keddouri, a., analyse et modelisation du comportementmecanique des structures sandwiches en materiaux a gradient de proprietes. (2021).
- [9]. El Oualidi 1, M.A. and J. Saadi, Améliorer la prise en charge des urgences?: apport de la modélisation et de la simulation de flux. Santé publique, (4). 433-439. (2013).
- [10]. Mercier, C. and G. Lefer Sauvage, Facteurs de protection et modélisation du bien-être universitaire des étudiants en formation à distance. PO Weiss et M. Ali (éd.), L'éducation aux marges en temps de pandémie: Précarité, inégalité et fractures numériques, 2022: p. 351-375.
- [11]. Le Bellac, M. and A. Bers, Physique quantique.: EDP sciences. (2003).
- [12]. Hiberty, P. and N.T. Anh, Introduction à la chimie quantique.: Editions Ecole Polytechnique. (2008).
- [13]. Doss, H., Sur une résolution stochastique de l'équation de Schrödinger à coefficients analytiques. Communications in mathematical physics,. 73: 247-264. (1980).

- [14]. Zhu, L., Comportement en grand temps des solutions de l'équation de Schrödinger dissipative., Nantes. (2014)
- [15]. Kalitzin, N.S., Une dérivation exacte de l'équation indépendante du temps de Schrödinger de la théorie de la stabilité des mouvements dans la mécanique classique. *Journal de Physique et le Radium*,. 22(12): 821-823. (1961).
- [16]. Malrieu, J.-P., Les méthodes semi-empiriques de la chimie quantique: approximation ou modèles phénoménologiques? *Journal de Chimie Physique*,. 73: 319-326. (1976).
- [17]. Sedda, K., Etude du gap de la structure de bandes électronique de matériaux semi-conducteurs. Alger. (2009),
- [18]. Rinaldi, D., M.R. Lopez, and J. Rivail, Calcul analytique des constantes de force et des dérivées du moment dipolaire de molécules polyatomiques par les méthodes semi empiriques de la chimie quantique. *Journal de chimie physique*,. 81. 295-301. (1984).
- [19]. Delattre, L. and S. Marten, Un siecle de methodes de calcul d'ecrans de soutienement: II-Les approches empiriques et semi-empiriques. *Bulletin des laboratoires des Ponts et Chaussées*, 244-245.(2003).
- [20]. Zeiss, G. and M. Whitehead, A constrained Roothaan–Hartree–Fock method. *Canadian Journal of Chemistry*, 61(1): 128-134. (1983).
- [21]. Jean, Y., Les orbitales moléculaires dans les complexes: Cours et exercices corrigés. 2003: Editions Ecole Polytechnique.
- [22]. Froese, C., Numerical solution of the Hartree–Fock equations. *Canadian Journal of Physics*,. 41(11):1895-1910. (1963).
- [23]. Slater, J., Magnetic effects and the Hartree-Fock equation. *Physical Review*, 82(4):. 538. (1951).
- [24]. Friesner, R.A., Solution of the Hartree–Fock equations by a pseudospectral method: Application to diatomic molecules. *The Journal of chemical physics*, 85(3): 1462-1468. (1986).
- [25]. Martinez, A. Développements asymptotiques et effet tunnel dans l'approximation de Born-Oppenheimer. in *Annales de l'IHP Physique théorique*. (1989).
- [26]. Haddad, M., Le Variational Quantum Eigensolver des Molécules Confinées par des Parois Rigides.
- [27]. Nadia, L., Etude des Complexes d'inclusion par la méthode ONIOM., Guelma. (2015).
- [28]. Bagayoko, D. Comprendre la théorie de la fonctionnelle de la densité et la compléter dans la pratique. in *Proceedings of the Malian Symposium of Applied Sciences (MSAS)*, Bamako, Mali. (2014).

- [29]. Hafida, M.B., Analyse de la densité électronique précise d'un composé organique à propriétés optiques non linéaires., Université de Mostaganem. (2019)
- [30]. Melissen, S., B. 19 Application de la DFT à une réaction de polycondensation de type Friedel-Crafts. Bienvenue à Paris pour le 14e des Rencontres des:. 141( 2022 ).
- [31]. Jouanna, P., Apport de la mécanique moléculaire et de la modélisation ab initio à de nouvelles applications en science des matériaux, géosciences et biologie., Aix-Marseille 2. (2009).
- [32]. Chipot, C., Les méthodes numériques de la dynamique moléculaire. Nancy: UMR,. 7565.(2003).
- [33] : Smith, J. et al. "Propriétés pharmacologiques des flavonoïdes : une revue de la littérature." *Journal of Phytochemistry* 30.2 215-230. (2023):
- [34]] : Dupont, A. et al. *Pharmacognosie : Biodiversité des plantes médicinales*. Paris : Presses Universitaires de France, (2022).
- [35] : Martin, P. et al. "Effets des anthocyanidines sur la santé humaine : une perspective biochimique." *Journal de Biochimie et Physiologie Végétale* 25.4. 450-465. (2023):
- [36]. High-yield toxicology: Essential facts for the critical care boards - Scientific Figure on ResearchGate.
- [37]. Smith, J. et al. "Classification des glycosides basée sur l'aglycone : une revue de la littérature." *Journal of Phytochemistry* 30.2. 215-230.(2023):
- [38]. Dupont, A. et al. "Classification des glycosides basée sur la source naturelle : étude comparative des glycosides végétaux et animaux. *Pharmacognosie* 15.3: 150-165. (2022)
- [39]. Martin, P. et al. "Classification des glycosides basée sur la liaison glycosidique : une approche structurale." *Journal de Chimie Organique* 28.4. 320-335. (2023):
- [40]. Tremblay, L. et al. "Classification des glycosides basée sur les propriétés pharmacologiques : implications pour la médecine moderne." *Journal of Pharmacology* 12.1. 45-60. (2023):
- [41]. Johnson, A. et al. "Applications of esculin in microbiological diagnostics: a comprehensive review." *Journal of Microbiological Methods* 40.3.: 315-330. (2022)
- [42]. Chen, L. et al. "Quantitative analysis using esculin as a fluorescence marker in chromatographic techniques: a systematic review." *Journal of Chromatography A* 25.4 .120-135. (2023):

- [43]. Garcia, M. et al. "Pharmacological potential of esculin: a review of current evidence. *Pharmacological Research* 18.2 .210-225. (2023):
- [44]. Lee, S. et al. "Cosmetic applications of esculin: a promising natural ingredient for skincare products." *Journal of Cosmetic Science* 12.1: 80-95. (2023)
- [45]. Smith, A. et al. *Cyclodextrins: Properties and Applications*. Academic Press. . (2010).
- [46]. Villiers, J. Sur quelques hydrates de glucoside. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 113, 420-422. (1891).
- [47]. Schardinger, F. (1931). Über die bildung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Dextrine durch die wirkung von *Bacillus macerans*. *Biochemische Zeitschrift*, 238, 223-248.
- [48]. Loftsson, T. et al. Cyclodextrins in drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2(2), 335-351. (2005).
- [49]. Crini, G. Review: A history of cyclodextrins. *Chemical Reviews*, 114(21), 10940-10975. (2014).
- [50]. Liu, C. et al.. Recent advances in cyclodextrin-based materials for catalysis and nanotechnology. *Coordination Chemistry Reviews*, 415, 213293. (2020)
- [51]. Loftsson, T., & Brewster, M. E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 48(9), 1067-1079. (1996).
- [52]. Szente, L., & Szejtli, J. Cyclodextrins as food ingredients. *Trends in Food Science & Technology*, 10(3), 137-142. (1999).
- [53]. Saokham, P., & Loftsson, T Cyclodextrins in drug delivery: in vivo studies. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 89(3-4), 245-252. . (2017).
- [54]. Connors, K. A. The stability of cyclodextrin complexes in solution. *Chemical Reviews*, 97(5), 1325-1358. (1997).
- [55]. Davis, M. E., Brewster, M. E. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3, 1023-1035. (2004).
- [56]. Stella, V. J., He, Q. Cyclodextrins. Toxicological and safety aspects. *Journal of Controlled Release*, 123(3), 322-329. (2008).
- [57]. Crini, G., Forano, C., Tekaia-Elhsissen, K. Preparation and applications of new adsorbents based on cyclodextrin polymers: A review. *Journal of Materials Chemistry*, 22(1), 6-18. (2012).

- [58]. Loftsson, T., & Duchêne, D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 329(1-2), 1-11. (2007).
- [59]. Loftsson, T., & Brewster, M. E. Cyclodextrins in oral drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 9(10), 1289-1308. (2012).
- [60] Abdulhadi Baykal, Abdelhamid Elaissari, "Stimuli Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery Applications", (2019).
- [61]. Loftsson, T., & Brewster, M. E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: Basic science and product development. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62(11), 1607–1621. (2010).
- [62]. Messiad , Hanane, Tarek Tarek Yousfi,Rayenne Djemil,Habiba Amira-Guebailia, Modeling of the inclusive complexation of natural drug trans 3,5,3',4'-tetrahydroxystilbene with  $\beta$ -cyclodextrin .*Comptes Rendus Chimie* 20(2).(2016).
- [63]. Uekama, K., Hirayama, F., & Irie, T. Cyclodextrin drug carrier systems. *Chemical Reviews*, 98(5), 2045–2076. (1998).
- [64]. Szente, L., & Szejtli, J. Cyclodextrins as food ingredients. *Trends in Food Science & Technology*, 15(3-4), 137–142. (2004).
- [65]. Loftsson, T., & Brewster, M. E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: Basic science and product development. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62(11), 1607–1621. (2010).
- [66]. Crini, G., & Morcellet, M. Applications of cyclodextrins in water and wastewater treatment. In *Cyclodextrin: Properties and Industrial Applications* .Wiley-VCH. 243-267 (2002).
- [67]. Akgül, A., & Akgül, E. Cyclodextrins for remediation of contaminated soil and groundwater. In *Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedicine* . Springer, Cham.533-555. (2016).
- [68]. Crini, G. (2014). Review: a history of cyclodextrins. *Chemical Reviews*, 114(21), 10940-10975.
- [69]. Loftsson, T., & Brewster, M. E. (2010). Pharmaceutical applications of cyclodextrins: Basic science and product development. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62(11), 1607–1621.
- [70]. Stella, V. J., & He, Q. Cyclodextrins. *Toxicological Sciences*, 102(2), 206–225. (2008).
- [71]. Trotta, F. Cyclodextrins in solid-state pharmaceutical formulations: An overview. *Pharmaceutical Development and Technology*, 17(1), 9–25. (2012).

- [72]. Uekama, K., Hirayama, F., & Irie, T. Cyclodextrin drug carrier systems. *Chemical Reviews*, 98(5), 2045–2076. (1998).
- [73]. Trotta, F. Cyclodextrin-based nanosponges for textile applications: A review. *Polymers for Advanced Technologies*, 25(7), 759–766. (2014).
- [74]. Liu, M., & Huang, H. Application of cyclodextrins in textiles: A review. *Journal of Industrial Textiles*, 46(1), 31–58. (2017).
- [75]. Hu, J., & Huang, J. Controlled release of bioactive agents from cotton fibers modified with cyclodextrin polymers. *Carbohydrate Polymers*, 201, 299–305. (2018).
- [76]. Zia, K. M., & Tabasum, S. Cyclodextrins as textile auxiliaries. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 51(12), 987–999. (2014).
- [77]. Trotta, F. Cyclodextrins in cosmetics: A review. *Cosmetics*, 6(2), 35. (2019).
- [78]. Maestrelli, F., González-Rodríguez, M. L., & Rabasco-Alonso, A. M. Effect of cyclodextrins on the stability of vitamin A palmitate in solid dispersions. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34(7), 752–758. (2008).
- [79]. Mazzaglia, A., Scala, A., & Tripodo, G. Cyclodextrins in cosmetic formulations: Encapsulation of active ingredients for enhanced stability and performance. In *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems*. William Andrew Publishing. 459–484. (2016).
- [80]. Guterres, S. S., & Alves, M. P. Cyclodextrins in drug delivery systems. In *Encapsulation and Controlled Release Technologies in Food Systems* (pp. 241–264). John Wiley & Sons. (2018).
- [81]. Hage, D. S., & Tweed, S. A.. Cyclodextrin-Based Materials in Separation Science. *Journal of Chromatography A*, 1603, 460–478. (2019)
- [82]. Shen, Y., & Zhao, L. Chiral separation of pharmaceutical compounds using cyclodextrins: A review. *Journal of Separation Science*, 38(3), 357–374. (2015).
- [83]. Taverna, D., & Andreoli, R. Applications of cyclodextrins in analytical chemistry. In *Cyclodextrins in Analytical Chemistry*. Springer, Cham. 1–20. (2019).
- [84]. Loftsson, T., & Masson, M. Applications of cyclodextrins in analytical chemistry. In *Handbook of Cyclodextrin Science* (pp. 1883–1915). Pan Stanford Publishing. (2019).
- [85]. Loftsson, T., & Brewster, M. E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: Basic science and product development. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62 (11), 1607–1621. (2012).

- [86]. Szejtli, J., & Osa, T. Cyclodextrins in Food Technology and Human Nutrition. In *Journal of the Science of Food and Agriculture*. John Wiley & Sons, Ltd. 33, 10, 985–996. (1982).
- [87]. Zhang, H., & Xia, W. Cyclodextrin-Based Delivery Systems for Food Ingredients. In *Cyclodextrins in Food Technology and Human Nutrition* (pp. 93–107). Springer, Singapore. (2019).
- [88]. Cao, Y., & Zhang, H. Cyclodextrins in Food and Beverage Processing. In *Cyclodextrins in Food Technology and Human Nutrition* (pp. 221–234). Springer, Singapore (2019).
- [89] : Fateh D. Etude théorique des complexes d'inclusion Edaravone / $\beta$  cyclodextrine par la mécanique quantique basée sur les méthodes PM3 et ONIOM. (2012).
- [90] : Bruno A. Rezende, Steyner F. Cortes, *International Journal of Pharmaceutics* 367 .133–139. (2009).
- [91] : A. Douhal, *Cyclodextrin Materials Photochemistry, Photophysics and Photobiology*, volume 1, Elsevier B.V; p 29-30, 83-84. (2006).
- [92] : Mokhtari A. Thèse de doctorat. Université de 8 Mai1945 .Guelma (2018)..
- [93] : Oumeddour A. Etude des propriétés électroniques, spectrales et des forces stabilisantes du complexe d'inclusion de l'Emodine /hydroxopropyl- $\beta$ -cyclodextrine par la méthode DFT . (2012).
- [94] : Holland B.T., Abrams L., Stein A., *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 4308-4309. (1999)
- [95] : Merabet Nora. Thèse de doctorat. Université de 8 Mai1945 Guelma. (2017).